

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

Année 1993

Thèse n° 32

**INFLUENCE DU CALCIUM ALIMENTAIRE
SUR LA PRESSION ARTERIELLE**

T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 1993

par

Isabelle THEVENIN

née le 20 juin 1969 à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX	PRESIDENT	—
Monsieur le Professeur ALDIGIER	JUGE-	—
Madame DESMAISON, Maître de Conférences	JUGE	—

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse

A Richard pour son soutien, son aide et sa compréhension de tous les instants.

A mes parents, qui m'ont toujours poussée à réussir et grâce auxquels j'ai pu poursuivre ces longues études en toute quiétude.

A mes grands-parents.

A ma soeur, à ma nièce et à toute ma famille.

A Mauricette, Gérard et Rémy, avec toute mon amitié.

A Monsieur le Profeseur HABRIOUX,
Professeur de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Limoges,

Vous me faites le grand honneur de présider mon jury de thèse.

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité de tout instant, vos précieux conseils et l'amabilité de votre accueil.

Je veux également vous remercier pour nous avoir fait prendre conscience, au cours de ces études, que l'un des rôles fondamentaux du pharmacien est de servir la santé publique.

A Monsieur le Professeur ALDIGIER,
Professeur agrégé de Néphrologie au C.H.R.U. de Limoges,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Vos encouragements m'ont rassurée alors que je doutais
de moi.

A Madame DESMAISON,
Maître de Conférences de Biochimie à la Faculté de Pharmacie
de Limoges,

Je vous dois le sujet de cette thèse.

Vous m'avez toujours accueillie avec beaucoup de
sympathie, transmis votre enthousiasme et votre
dynamisme.

Je vous remercie pour votre participation à ce travail mais
aussi pour nous avoir enseigné l'hygiène alimentaire,
synonyme de bonne santé.

Au cours de mon exercice professionnel, je m'efforcerai
de partager au mieux ces connaissances.

PLAN

INTRODUCTION

PARTIE I : GENERALITES : Calcium alimentaire et calcium dans l'organisme

INTRODUCTION

1 - REPARTITION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

2 - LE CALCIUM ALIMENTAIRE = apports recommandés et sources alimentaires

- 2.1 - Apports calciques recommandés
- 2.2 - Les sources alimentaires de calcium
- 2.3 - Les équivalences calciques alimentaires

3 - ABSORPTION INTESTINALE ET ELIMINATION DU CALCIUM

3.1 - Absorption intestinale du calcium

- 3.1.1 - Mécanisme de l'absorption intestinale du calcium
- 3.1.2 - Hormones régulant l'absorption intestinale du calcium
- 3.1.3 - Facteurs alimentaires influençant l'absorption entérale du calcium
- 3.1.4 - Variation de l'absorption intestinale nette du calcium en fonction de l'apport calcique alimentaire

Conclusion

3.2 - Elimination du calcium

- 3.2.1 - Elimination fécale du calcium
- 3.2.2 - Elimination rénale du calcium
 - a - Mécanisme de l'excrétion rénale du calcium
 - b - Principales hormones régulant la réabsorption rénale du calcium
 - c - Influence des apports alimentaires en calcium et sodium sur la calciurie

4 - REGULATION DE LA CALCEMIE

4.1 - La parathormone

- 4.1.1 - Action biologique de la parathormone
- 4.1.2 - Régulation de la sécrétion parathyroïdienne

4.2 - La vitamine D active ou 1,25(OH)₂ D₃

- 4.2.1 - Synthèse du 1,25(OH)₂D₃ ou vitamine D active
- 4.2.2 - Action biologique du 1,25(OH)₂D₃ sur le métabolisme phospho-calcique
- 4.2.3 - Régulation de la production du 1,25(OH)₂ D₃

4.3 - La calcitonine

- 4.3.1 - Action biologique de la calcitonine
- 4.3.2 - Régulation de la sécrétion de la calcitonine

4.4 - Adaptation de l'organisme à des apports alimentaires en calcium variables

5 - MECANISMES DE CONTROLE DES MOUVEMENTS DU CALCIUM AU NIVEAU CELLULAIRE

5.1 - Mécanismes de majoration de la concentration du calcium libre cytosolique

- 5.1.1 - Les canaux calciques
- 5.1.2 - Les inositols lipides ou phosphatidyl-inositols

5.2 - Devenir du calcium cytosolique lors de la vague calcique

5.3 - Extrusion et recaptage du calcium cytosolique après la vague calcique = mécanismes régulateurs de la concentration cytosolique du calcium ionisé

- 5.3.1 - Les pompes à calcium ou Ca²⁺ATPases
- 5.3.2 - L'échangeur sodium-calcium
- 5.3.3 - Autres modes de régulation de la concentration en calcium libre du cytosol

6 - ROLES DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

6.1 - Calcium et contraction musculaire

PARTIE II : Influence d'une supplémentation calcique sur la P.A. de l'homme et de l'animal

INTRODUCTION

1 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'ANIMAL NORMOTENDU ET HYPERTENDU

- 1.1 - Effet d'une supplémentation calcique sur le développement de l'H.T.A. chez des rats spontanément hypertendus
- 1.2 - Supplémentation calcique au cours de l'H.T.A. expérimentale à faible activité rénine plasmatique
 - 1.2.1 - Supplémentation calcique chez des rats hypertendus sensibles au sel
 - 1.2.2 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. -minéralocorticoïde
- 1.3 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. rénovasculaire ou H.T.A. dépendante de la rénine
 - 1° expérimentation
 - 2° expérimentation

CONCLUSION

2 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'HOMME NORMOTENDU ET HYPERTENDU

- 2.1 - Supplémentation calcique chez le sujet normotendu
 - 2.1.1 - 1° expérience
 - 2.1.2 - 2° expérience
- 2.2 - Supplémentation calcique chez l'adulte hypertendu
 - 2.2.1 - 1° expérience
 - 2.2.2 - 2° expérience
 - 2.2.3 - 3° expérience
 - 2.2.4 - 4° expérience
 - 2.2.5 - 5° expérience
- 2.3 - Supplémentation calcique chez la personne âgée hypertendue
- 2.4 - Supplémentation calcique chez la femme enceinte
 - 2.4.1 - 1° expérience
 - 2.4.2 - 2° expérience

CONCLUSION

PARTIE III : Mécanismes théoriques de l'effet hypotenseur du calcium alimentaire

1 - EFFET HYPOTENSEUR D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE PAR MODIFICATION DU METABOLISME CALCIQUE

- 1.1 - Concentrations sériques et intracellulaires en calcium chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ces paramètres sur la P.A.
 - 1.1.1 - Régularisation de la concentration sérique en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_s$) par une supplémentation calcique
 - 1.1.2 - Régularisation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_c$) par une supplémentation calcique
- 1.2 - Concentration plasmatique de la parathormone chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.
- 1.3 - Concentration plasmatique du $1,25(OH)_2D_3$ avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.
- 1.4 - Concentration sérique de la calcitonine chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.

CONCLUSION

2 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE SUR LE VOLUME PLASMATIQUE

3 - INFLUENCE D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE SUR LE METABOLISME DES PHOSPHATES

4 - INFLUENCE DU CALCIUM ALIMENTAIRE SUR LE MUSCLE LISSE VASCULAIRE

5 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE ALIMENTAIRE SUR LA SECRETION D'UNE SUBSTANCE PRESSIVE, LE P.H.F.

6 - AUTRES MECANISMES DE L'EFFET HYPOTENSEUR DU CALCIUM ALIMENTAIRE

- 6.1 - Modification de l'activité du système nerveux sympathique
- 6.2 - Modification de la viscosité sanguine
- 6.3 - Modification du métabolisme des prostaglandines

CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires représentent aujourd'hui la première cause de mortalité dans le monde (40 % des décès) et dans de nombreux pays industrialisés comme la France (BRUCKER, G., 1989).

L'hypertension artérielle (H.T.A.), l'hypercholestérolémie, l'obésité sont les facteurs de risque cardio-vasculaire principaux auxquels s'associent des facteurs de risque liés d'une part au mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool, sédentarité, prise d'une contraception hormonale chez la femme...) et d'autre part à l'individu (prédispositions génétiques). L'association de plusieurs risques augmente considérablement la probabilité de développer un accident ischémique.

Il est aujourd'hui universellement admis que la prise en charge de l'H.T.A. réduit à la fois la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et cérébrale (CATAU, G., 1989).

Des normes ont été définies par l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) afin de fixer des valeurs limites de pression artérielle (P.A.). Un adulte est hypertendu lorsque sa P.A. systolique est supérieure à 160 mmHg et/ou sa P.A. diastolique est supérieure à 95 mmHg. La P.A. normale se définit comme une pression inférieure ou égale à 140/90. Entre 140/90 et 160/95, on parle d'H.T.A. "limite" ou "modérée" ou "à risque".

Le traitement médical seul de l'H.T.A. n'est pas suffisant pour constituer un effet protecteur important dans l'ensemble de la population vis-à-vis des accidents vasculaires ischémiques, le patient doit en être convaincu.

Il faut également prendre en considération les facteurs de risque, qui peuvent être facilement et considérablement atténués par une information correcte et quelques conseils élémentaires; des conseils concernant le poids, les habitudes tabagiques, la consommation d'alcool, l'exercice physique, les habitudes alimentaires font partie intégrante d'une bonne approche thérapeutique de l'H.T.A.

Chez l'hypertendu, l'obésité doit être traitée car la perte de poids peut suffire à normaliser la P.A. La consommation d'alcool doit être modérée car elle favorise l'élévation des chiffres tensionnels. De même, l'apport en sel doit être modéré chez les sujets dits "sensibles au sel" (soit environ 50 % des hypertendus) pour lesquels il existe une corrélation étroite entre l'apport sodé et le niveau tensionnel (CATAU G., 1989).

Depuis peu, on envisage le rôle protecteur d'un apport calcique alimentaire élevé contre l'H.T.A.

En effet, dès 1924, ADDISON découvre qu'une majoration de l'apport calcique quotidien réduit la P.A. de l'homme atteint d'H.T.A. essentielle (ADDISON W.L.T., 1925). Cette découverte reste cependant totalement ignorée pendant plus de 50 ans.

C'est en effet en 1979 que les mêmes observations faites cette fois chez le rat spontanément hypertendu, posent l'hypothèse d'un effet bénéfique du calcium alimentaire sur l'H.T.A. (AYACHI, 1979).

Depuis, les expériences de supplémentation calcique chez l'homme et l'animal hypertendus se sont multipliées et de nombreuses enquêtes épidémiologiques ont confirmé la relation inverse entre l'apport calcique alimentaire et le niveau tensionnel ; un faible apport calcique est associé à une pression artérielle plus élevée (MC. CARRON DA., 1982 (1)).

Cette corrélation semble totalement paradoxale lorsqu'on sait, d'une part que le calcium ionisé joue un rôle primordial dans la contraction musculaire (contraction du muscle lisse vasculaire = majoration de la P.A.) et, d'autre part que les inhibiteurs calciques réduisent la P.A.

Ce travail, dont le centre d'intérêt est l'effet hypotenseur du calcium alimentaire sur la P.A., est divisé en trois parties :

- la première comprend des généralités concernant le calcium alimentaire et le calcium dans l'organisme ;
- la seconde est constituée de résultats d'expériences de supplémentation calcique chez l'animal et l'homme normotendus et hypertendus ;
- et enfin, la troisième partie essaie d'élucider le ou les mécanismes responsables de l'action du calcium sur la P.A.

N.B. : La pression sanguine sollicite l'élasticité de la paroi vasculaire qui répond par une tension. Celle-ci fait pratiquement équilibre à la pression artérielle de telle sorte que dans le langage clinique pression et tension artérielles sont devenues synonymes (ROUX G.).

PARTIE I : GENERALITES

Calcium alimentaire
et calcium dans l'organisme

INTRODUCTION

Parmi les nombreux minéraux entrant dans la composition de l'organisme, le calcium est le plus abondant (environ 1 kg dans un organisme adulte).

Il est apporté par l'alimentation et en particulier par les produits laitiers, principales sources de calcium.

99 % du calcium de l'organisme se trouve dans le squelette où il permet la minéralisation de l'os.

La fraction restante, quoique négligeable quantitativement, n'en a pas moins une fonction qualitativement majeure.

En effet, outre son rôle structural, le calcium a de multiples fonctions moins bien connues et intervient surtout par activation de systèmes enzymatiques, notamment au niveau de la contraction musculaire, la coagulation plasmatique, la glycogénolyse, la sécrétion de neuromédiateurs...

Dans cette première partie, nous verrons successivement et succinctement ; la répartition du calcium dans l'organisme, les apports calciques alimentaires et les besoins, l'absorption digestive et l'élimination du calcium, la régulation de la calcémie, et enfin, les principaux rôles du calcium dans l'organisme avec en particulier, son rôle dans la contraction musculaire.

1 - REPARTITION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Un organisme adulte contient 1 à 1,5 kg de calcium ; 99 % dans les os et les dents et 1 % dans les cellules des tissus mous et le compartiment extracellulaire.

Au niveau de l'os, le calcium (25 000 mmol) se trouve sous forme cristalline d'hydroxyapatite (85 % du calcium osseux) et de carbonate de calcium (15 %) déposés sur la matrice protéique. Une très faible fraction (0,5 %) est échangeable avec le calcium extracellulaire.

Le calcium intracellulaire (0,45 mmol/kg d'eau cellulaire soit environ 11 mmol) est essentiellement stocké dans les mitochondries et/ou le réticulum endoplasmique à une concentration de 1,5 mmol/l et le reste se trouve dans le cytosol à une concentration extrêmement faible (10^{-7} - 10^{-8} mmol/l) maintenue par un transfert membranaire actif vers le milieu extracellulaire et la mitochondrie (PAILLARD, 1992).

Dans le plasma, la calcémie est relativement fixe chez l'adulte sain (2,4 mmol/l en moyenne soit 96 mg/l). Le calcium est en partie lié aux protéines plasmatiques et en partie ultrafiltrable. Le calcium lié aux protéines représente environ 1 mmol/l ; cette liaison se fait essentiellement à l'albumine. Le calcium diffusible ou calcium ultrafiltrable est essentiellement sous forme libre ionisée (1,2 mmol/l) et une faible fraction (0,2 mmol/l) est complexée à du phosphate, citrate et du bicarbonate. Le calcium plasmatique ionisé est la seule grandeur soumise à régulation et la seule fraction calcique biologiquement active ; chez le sujet sain, elle est maintenue dans d'étroites limites (1,14 à 1,32 mmol/l soit 45,6 à 52,8 mg/l) (PAILLARD, 1992 - DROUET, 1991).

L'interprétation de la calcémie (totale) doit tenir compte des facteurs capables de modifier le pourcentage de l'une ou l'autre des formes circulantes du calcium (lié aux protéines, complexé, libre et ionisé) et en particulier de la protidémie, du pH et de la concentration en acides gras libres du plasma (BARJON, 1991).

Si la protidémie est abaissée, le calcium lié aux protéines plasmatique est déplacé ainsi, la concentration du calcium total est réduite alors que celle du calcium ionisé est normale ; une calcémie normale en présence d'une hypoalbuminémie peut être le témoin d'une augmentation du calcium ionisé.

Plus rarement, en cas d'hyperprotidémie (par exemple après une perfusion d'albumine), la calcémie peut être majorée et ainsi masquer une éventuelle réduction du calcium ionisé.

La fraction calcique ionisée peut également varier avec le pH ; l'acidose réduit la liaison du calcium aux protéines plasmatiques ce qui a pour conséquence une majoration du calcium ionisé. On observe l'inverse en cas d'alcalose (BARJON, 1991 - CYNOBER, 1988).

L'augmentation du taux d'acides gras libres plasmatique augmente également la liaison du calcium à l'albumine, d'où une réduction du calcium ionisé plasmatique (BARJON, 1991) (cas de l'acido-cétose diabétique ou de l'infarctus du myocarde).

Dans le liquide interstitiel, la concentration en calcium est voisine de celle du calcium plasmatique ultrafiltrable (1,4 mmol/l) (BARJON, 1991).

2 - LE CALCIUM ALIMENTAIRE = apports recommandés et sources alimentaires

Dans les pays occidentaux, le lait et les produits laitiers couvrent plus de 60 % de la ration calcique quotidienne (*DUPIN, 1992 (1)*). Certaines populations tropicales ne disposant pas de lait car n'élevant pas de troupeau, trouvent le calcium qui leur est nécessaire dans les légumes verts, légumes secs ou autres légumineuses et les poissons, sources de calcium moins connues.

Seule une fraction du calcium alimentaire ingéré est absorbée au niveau entéral. En effet, l'absorbabilité ou coefficient d'absorption du calcium est influencée par de nombreux facteurs alimentaires et physiologiques et varie selon les aliments, nous le reverrons par la suite. C'est pour cette raison, que les apports en calcium recommandés sont supérieurs aux besoins réels de notre organisme. Ces apports varient en fonction de l'âge et des conditions physiologiques.

2.1 - Apports calciques recommandés

Malgré les différences individuelles dans le taux d'utilisation du calcium des aliments, il est raisonnable de conseiller un apport quotidien qui couvre les besoins de tous.

Nous verrons successivement les apports conseillés chez l'adulte, l'enfant, la femme enceinte et allaitant, et le sujet âgé (cf. tableau 1, page suivante).

→ Chez l'adulte, l'apport calcique permettant le maintien d'un bilan calcique nul (entrées = sorties) est de 10 mg/kg/24 h (DROUET, 1991). Ainsi, l'apport calcique recommandé varie en fonction du poids et est en moyenne de 800 mg/j (DROUET, 1991 - DUPIN, 1992 (1)). Le C.N.E.R.N.A. a récemment majoré cette moyenne et recommande un apport calcique de 900 mg/j (DUPIN, 1992 (2)).

→ Chez l'enfant, les besoins augmentent au cours de la croissance de façon à constituer le capital osseux et les dents. On remarque que les besoins sont proportionnellement au poids, beaucoup plus importants dans les périodes de croissance rapide (DUPIN, 1992). Durant la première année de la vie, on conseille un apport calcique de 360 à 400 mg/j au cours du premier semestre puis de 600 mg/j au cours du second (DUPIN, 1992 (1)). Ensuite, l'apport calcique recommandé augmente par paliers d'âges avec des divergences selon les nutritionnistes (cf. tableau 1).

→ Chez la femme enceinte et/ou allaitant, les besoins en calcium sont considérablement accrus.

A la naissance, le fœtus possède environ 30 g de calcium cédé par sa mère. C'est principalement entre les 35^e et 40^e semaines de grossesse que s'opère le passage transplacentaire pour répondre à la demande fœtale (HERAUD, 1991) d'où une nécessité pour la mère de consommer plus de calcium.

Cependant, il est établi que l'absorption entérale du calcium chez la femme enceinte augmente dès la 20^e semaine permettant à la mère de constituer la réserve nécessaire pour répondre aux exigences du fœtus (HERAUD, 1991).

Si les apports calciques sont insuffisants à cette période critique, l'enrichissement du capital osseux maternel en calcium ne s'opère pas bien d'où un risque de déminéralisation.

Ainsi, les besoins en calcium étant considérablement accrus au cours de la grossesse, les apports conseillés varient de 1 000 à 1 500 mg/j selon les sources.

Un apport supplémentaire de 400 mg/j semble un bon compromis (soit 1 300 mg/j au total) car c'est la quantité de calcium dont a besoin le fœtus au cours du 3^e trimestre de la grossesse (CHARRON, 1993).

De même, l'allaitement nécessite une majoration des apports calciques chez la femme. En effet, le colostrum contient environ 500 mg/l de calcium et le lait mature 330 mg/l ("Committee of Nutrition" d'après VERMEIL, 1983).

Les apports calciques conseillés varient de 1 200 (CNERNA, d'après DUPIN, 1992 (1) et (2)) à 1 400 mg/j (CHARRON, 1993).

Tableau 1 : Apports calciques quotidiens recommandés en fonction de l'âge et des conditions physiologiques

	Commission du CNERNA (*)		"Food and nutrition board" des USA {d'après DUPIN, 92(1)} {d'après DUPIN, 92(1)}	THOULON-PAGE {1989 (1)}	HERAUD {1991}	MASSE {1987}	CHARRON {1993}
	1982 {d'après DUPIN, 92(1)}	1992 {d'après DUPIN, 92(2)}					
<u>1 à 3 ans</u>	600 mg	600 mg					
<u>4 à 9 ans</u>	700 mg	700 mg	<u>1 à 10 ans =</u> 800 mg				
<u>10 à 12 ans</u>	900 mg	1000 mg					
<u>13 à 19 ans</u>	1000 mg	1200 mg	<u>11 à 25 ans =</u> 1200 mg				
<u>adulte</u>	800 mg	900 mg	800 mg				
<u>femme enceinte</u>	1000 mg	1200 mg	1200 mg				1 300 mg
<u>femme allaitant</u>	1200 mg	1200 mg					1 400 mg
<u>femme en post-ménopause</u>	1000 à 1400 mg						
<u>sujet âgé</u>	1000 à 1400 mg	1200 mg		1000 à 1500 mg	1000 à 1200 mg	1200 à 1500 mg	

(*) C.N.E.R.N.A. = Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation.

→ Chez la personne âgée, l'apport calcique recommandé augmente par rapport à celui de l'adulte de façon à compenser la plus faible capacité d'absorption de l'intestin résultant du vieillissement tissulaire et de la diminution de production du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et tenter ainsi de freiner la déminéralisation de l'os (DUPIN, 1992 (2)).

Les déficits en calcium alimentaire des 3^e et 4^e âges sont responsables de 5 000 fractures du col du fémur annuelles, et de 1 000 000 tassements vertébraux dont 900 000 touchent les femmes et d'une aggravation de l'H.T.A. (THOULON-PAGE, 1989 (1)). Les femmes âgées sont plus atteintes que les hommes car la ménopause est suivie d'une perte osseuse accélérée pendant une dizaine d'années liée à la réduction de production des œstrogènes et qui explique chez elles cette fréquence de l'ostéoporose.

Ainsi, l'apport calcique quotidien conseillé chez la personne âgée, augmente par rapport à l'adulte pour être supérieur à 1 g/j, avec des divergences selon les sources (cf. tableau 1).

2.2 - Les sources alimentaires de calcium

La source alimentaire la plus riche en calcium et la mieux connue est le lait et ses dérivés.

En effet, les produits laitiers ont tous une teneur en calcium supérieure à 100 mg/100 g (cf. tableau 2, page suivante).

Les fromages à pâte cuite ont la plus forte concentration calcique = Emmenthal, Comté, fromages type "Hollande" (1 000 mg aux 100g) (THOULON, 1991). Une portion de 30 g en préparation culinaire ou nature apporte 300 mg de calcium et assure donc un pourcentage non négligeable de la ration calcique quotidienne (ce n'est pas une raison pour en abuser car le fromage est également riche en graisses).

Deux portions de fromage et 1/2 litre de lait suffisent à couvrir 80 à 90 % des besoins en calcium journalier de l'adulte sain (THOULON-PAGE, 1989 (2)).

Il faut préciser que, entier, demi-écrémé ou écrémé, le lait contient toujours autant de calcium ; soit environ 600 mg pour 1/2 litre.

En dehors des produits laitiers, d'autres aliments ont une teneur en calcium intéressante (voisine de 100 mg aux 100 g). C'est le cas de certains fruits et légumes, poissons et crustacés (cf. tableau 2).

Cependant, la cuisson des fruits et légumes provoque une perte de 15 à 30 % du calcium (THOULON-PAGE, 1989 (2)).

Les produits laitiers représentent la meilleure source de calcium non seulement parce qu'ils en contiennent des quantités plus importantes mais également, comme nous le verrons plus loin, parce que leur calcium est mieux assimilé que le calcium végétal.

2.3 - Les équivalences calciques alimentaires

* 300 mg de Ca =

- 1/4 l de lait
ou - 30 g de gruyère
ou - 2 yaourts naturels
ou - 300 g de fromage blanc
ou - 180 g de camembert
ou - 40 g de Hollande
ou - 10 petits suisses
(*THOULON-PAGE, 1989 (2)*).

* Ration alimentaire quotidienne d'un adulte pour un apport calcique de 900 mg =

1/4 l de lait
+ 30 g de fromage à pâte cuite
+ 300 g de fromage frais ou de fromage de chèvre.

* Ration alimentaire quotidienne pour un apport calcique de 1 200 mg =

1/4 l de lait
+ 2 portions de fromage ou yaourt
+ 30 g de fromage à pâte cuite 3 fois/semaine
+ 200 g de pain
+ 40 g de légumes frais (pesés crus)
+ 60 g de céréales (pesées crues)
+ 60 g de féculents ou de légumes secs (pesés crus)
+ 30 g de fruits secs
(*THOULON-PAGE, 1991*).

3 - ABSORPTION INTESTINALE ET ELIMINATION DU CALCIUM

En dehors des conditions physiologiques particulières (croissance - grossesse - allaitement...) au cours desquelles une partie du calcium résorbé au niveau entéral est retenue par l'organisme, le bilan calcique de l'adulte sain est nul, ce qui signifie que la quantité de calcium ingérée est égale à celle qui est éliminée.

Prenons par exemple un sujet consommant 1, g de Ca/j. Il existe au niveau intestinal une sécrétion de calcium appelée calcium endogène, de l'ordre de 200 mg/j, ce qui donne pour un apport calcique quotidien de 1 000 mg/j, une entrée de calcium dans la lumière intestinale de 1 200 mg/j. Sur ces 1 200 mg, 400 mg environ sont absorbés par la muqueuse digestive et le reste, soit 800 mg, est éliminé dans les fèces.

En soustrayant les 200 mg de calcium sécrété des 400 mg de calcium absorbé par la muqueuse, on obtient l'absorption digestive nette qui est donc voisine de 200 mg/j. Cette fraction sera retrouvée partiellement (bilan calcique positif) ou totalement (bilan calcique nul), dans les urines (cf. **Figure 1**), (d'après DROUET, 1991).

Nous allons voir successivement l'absorption intestinale du calcium puis son élimination.

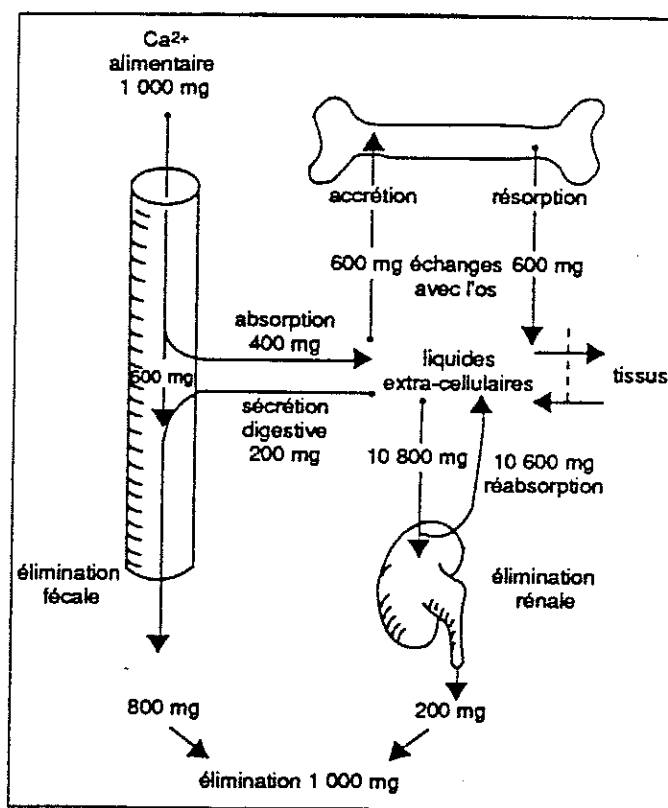


Figure 1 (d'après DROUET, 1991)

Bilan calcique chez l'adulte sain. Il est normalement nul.

3.1 - Absorption intestinale du calcium

L'absorption digestive du calcium alimentaire est la résultante de la capacité d'absorption de l'intestin qui dépend de facteurs physiologiques ; états des besoins et des réserves, régulation par la vitamine D, niveaux antérieurs et actuels des apports calciques, et de l'absorbabilité calcique potentielle qui caractérise l'aliment (GUEGUEN, 1990) chez le sujet sain, 20 à 40 % du calcium ingéré est absorbé (BARJON, 1991).

Pour être absorbable, une source de calcium doit être soluble en milieu acide, c'est-à-dire dans le liquide gastrique car seul le calcium ionisé peut être absorbé par la muqueuse intestinale.

Ainsi, après avoir vu brièvement le mécanisme de l'absorption intestinale du calcium et sa régulation, nous verrons les nombreux facteurs alimentaires susceptibles d'influencer cette résorption que ce soit par des processus physico-chimiques ou autres.

3.1.1 - Mécanisme de l'absorption intestinale du calcium

L'absorption intestinale du calcium a lieu essentiellement au niveau du duodénum. Elle s'effectue par l'intermédiaire de 2 mécanismes ; l'un actif, hormono-dépendant, l'autre passif ne dépendant que des concentrations relatives de calcium entre la lumière intestinale et le plasma (VALDIGUIE, 1993).

Le mécanisme actif emprunte la voie transcellulaire ; le calcium rentre par la bordure en brosse de la cellule intestinale, traverse le cytosol, et est rejeté dans la circulation sanguine par l'intermédiaire, d'une ATPase dépendante du calcium et du magnésium, et d'un échange sodium/calcium. Une protéine, la "Calcium Binding Protein" interviendrait dans ce transport, mais son rôle précis reste à définir. Cette voie cellulaire est régulée par la vitamine D active ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Celle-ci augmente l'entrée du calcium dans la cellule, active l'ATPase et permet la synthèse de la protéine de transport du calcium (VALDIGUIE, 1993). Elle intervient lorsque l'apport calcique est faible ou que les besoins sont supérieurs à la normale (grossesse - lactation - croissance) (BARJON, 1991).

Le mécanisme passif emprunte la voie paracellulaire et ne dépend que du gradient de concentration entre le taux du calcium de la lumière intestinale et celui du plasma. Ce mouvement passif peut être une absorption (concentration de calcium supérieure dans la lumière intestinale) ou une sécrétion (concentration supérieure dans le plasma). Par conséquent, une absorption passive se produit pour des apports calciques élevés et des besoins normaux (BARJON, 1991).

Aliments	Teneur en calcium en mg/100 g d'aliments
<u>Produits laitiers :</u>	
- Fromages à pâte cuite (parmesan, gruyère, comté...)	900 à 1 270
- Fromages bleus	720 à 870
- Fromages fermentés	400 à 920
- Lait concentré	243 à 273
- Yaourt nature	140
- Fromage blanc	130 à 160
- Lait frais	125
- Petit suisse	100
<u>Légumes et fruits frais crus :</u>	
- Navet cru	246
- Cresson	211
- Persil	200
- Epinards	81 à 93
- Bettes cardées	88
- Ciboulette	80
- Laitue	65
- Haricots verts	56 à 65
<u>Légumes secs :</u>	
- Pois chiches crus	150
- Haricots blancs secs	140 à 144
- Lentilles	60 à 80
<u>Fruits secs et oléagineux :</u>	
- Amandes	234 à 254
- Noisettes	200
- Figues	170
- Abricots - Noix	80
<u>Céréales :</u>	
- Pilpil de blé	119
- Flocons d'avoine	50 à 100
- Riz brun	50
<u>Pain et dérivés :</u>	
- Pain de mie	100
<u>Poissons et crustacés :</u>	
- Sardines à la sauce tomate	460
- Sardines à l'huile en conserve	380
- Anchois en conserve	168
- Clovisses	127
- Moules	100
- Huîtres - Saumon en conserve	94
- Oeufs de Lump	78
- Coquilles Saint-Jacques	70
<u>Viandes :</u>	
- Tripes	127
<u>Oeufs :</u>	
- Jaune	141
<u>Chocolats :</u>	
- Chocolat au lait	228
- Cacao en poudre	130
- Chocolat noir	94
- Chocolat au praliné	92

Tableau 2 (d'après THOULON-PAGE, 1989⁽²⁾ et RENAUD, 1986)
Aliments ayant une teneur en calcium supérieure à 50 mg/100 g

3.1.2 - Hormones régulant l'absorption intestinale du calcium

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (dihydroxycholécalférol ou vitamine D active) est le plus puissant stimulus de l'absorption intestinale du calcium. Par conséquent, les hormones susceptibles de modifier l'activité ou la sécrétion du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vont agir indirectement sur l'absorption intestinale du calcium.

La parathormone, l'hormone de croissance et la prolactine stimulent l'absorption entérale calcique, sans doute en favorisant la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (BARJON, 1991).

Les glucocorticoïdes (PAILLARD, 1992 - IDELMAN, 1990) inhibent l'absorption calcique active par antagonisme de l'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Selon les auteurs, la calcitonine réduit (IDELMAN, 1990 - BARJON, 1991) ou augmente (PAILLARD, 1992) l'absorption active du calcium en modifiant la production rénale du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

3.1.3 - Facteurs alimentaires influençant l'absorption entérale du calcium

* Facteurs réduisant l'absorption du calcium

- La présence d'acide oxalique (présent dans la rhubarbe, l'oseille, les épinards) et de fortes quantités d'acide phytique (céréales peu bluttées) provoquent la formation de phytates ou d'oxalates de calcium, insolubles et donc non absorbables par la muqueuse intestinale (DUPIN, 1992).

- En ce qui concerne les phosphates, le rapport calcium/phosphore dans l'intestin doit être compris entre 0,5 et 2 pour une bonne absorption de ces deux éléments (CYNOBER, 1988).

L'idéal serait un rapport supérieur à 1 (THOULON-PAGE, 1989 (2)). En effet, un apport excessif en phosphates et/ou en calcium peut réduire l'absorption intestinale du calcium par formation de phosphates de calcium insolubles donc non absorbables et éliminés dans les fèces (BARJON, 1991).

- Le magnésium et autres alcalino-terreux, qui sont des cations divalents comme le calcium, pourraient entrer en compétition avec celui-ci au niveau des sites d'absorption intestinale.

Ce mécanisme expliquerait l'effet inhibiteur des alcalino-terreux sur l'absorption du calcium (CYNOBER, 1988).

- Une consommation excessive de matières grasses, en cas de sécrétion biliaire ou de lipase pancréatique insuffisantes, entraîne la formation de savons calciques non résorbables au niveau intestinal (BERNIER, 1988 - THOULON-PAGE, 1989 (2)).

- Les fibres alimentaires, non absorbables par la muqueuse intestinale, fixent le calcium qui ainsi adsorbé à leur surface ne pourra pas être résorbé.

* Les facteurs favorisant l'absorption du calcium

- Le calcium n'étant absorbé que sous forme ionisée, l'absorption sera meilleure si on ingère des sels de calcium facilement ionisables comme les citrates ou les gluconates et chez les sujets ayant une bonne sécrétion d'acidité gastrique (BERNIER, 1988).

- Le lactose augmente la résorption intestinale du calcium. Il stimule le transport du calcium par les cellules épithéliales intestinales (SHEIKH, 1987).

Pour certains, cette action du lactose sur l'absorption du calcium serait liée à la lactase (BERNIER, 1988). En effet, chez les sujets alactasiques, le lactose n'a pas d'influence sur l'absorption du calcium. Par contre, chez ces mêmes sujets, une ingestion de lactase avec un repas renforce l'absorption du calcium.

- Le lactose n'est pas le seul glucide influençant la résorption calcique, les polymères du glucose ont également un effet bénéfique sur cette absorption (BERNIER, 1988).

- Les protéines lactiques, riches en tryptophane et lysine, facilitent l'absorption du calcium car elles augmentent la solubilité des sels calciques (THOULON-PAGE, 1989 (1)).

* Bonnes et mauvaises sources alimentaires de calcium

L'étude des facteurs susceptibles d'influencer l'absorption intestinale du calcium explique les différences de coefficient d'absorption du calcium des aliments riches en calcium qui varie de 25 à 40 % (GUEGUEN, 1990).

En effet, certains aliments riches en calcium ont un coefficient d'absorption du calcium relativement faible car ils contiennent également des inhibiteurs de la résorption du calcium. C'est le cas de l'amande, du persil, des pois chiches qui sont riches en fibres, des épinards qui renferment de l'acide oxalique.

Ainsi, même si ces aliments sont riches en calcium, paradoxalement, ce sont de mauvaises sources de calcium.

En revanche, les produits laitiers représentent une excellente source de calcium. En effet, ils assurent l'apport et les meilleures conditions de rétention du calcium :

- rapport calcium/P optimal : 1,4 ;
- présence de protéines lactiques ;
- présence de lactose ;
- enfin, apport simultané de vitamine A qui favorise la synthèse du tissu osseux (THOULON-PAGE, 1989 (1)).

3.1.4 - Variation de l'absorption intestinale nette du calcium en fonction de l'apport calcique alimentaire

L'absorption digestive nette du calcium résulte de la différence entre la quantité de calcium absorbée par la muqueuse intestinale et celle qui est sécrétée. Lorsque cette différence est négative, on parle de flux net de sécrétion.

Le flux net d'absorption du calcium varie en fonction des apports calciques alimentaires (cf. Figure 2).

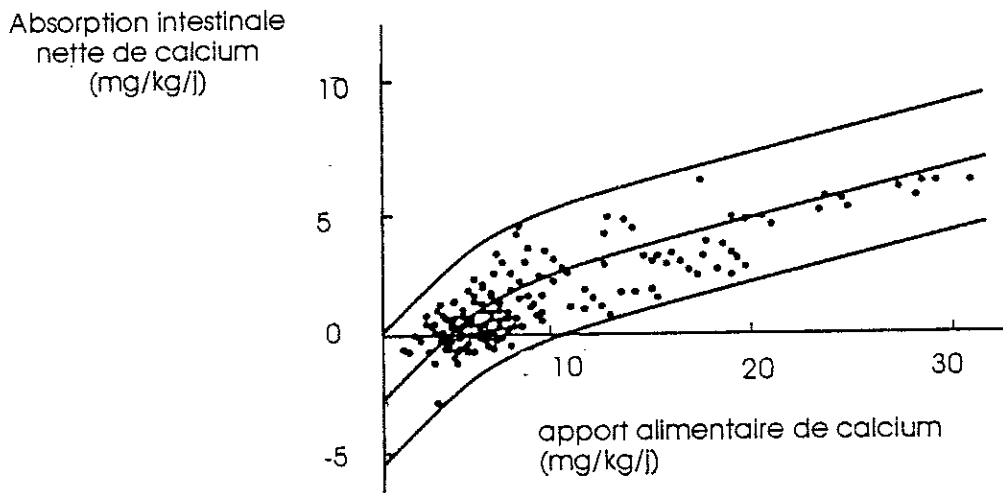


Figure 2 (d'après PAILLARD, 1992)
Relation entre l'absorption intestinale nette de calcium et l'apport alimentaire.

- Lorsque les apports sont très faibles (< 3 mg/kg/j), il existe un flux net de sécrétion calcique (sécrétion > absorption) du fait de la concentration de calcium ionisé très basse dans la lumière intestinale par rapport à celle du plasma.

- Pour un apport égal à 3 mg/kg/j, l'absorption digestive nette devient nulle ; le flux de sécrétion passive compense le flux actif d'absorption.

- Au-dessus de cette valeur, l'absorption digestive nette devient positive (absorption > sécrétion) et augmente d'abord nettement puis plus modérément en valeur absolue. En effet, l'augmentation de concentration calcique intraluminaire est responsable d'un flux passif d'absorption qui s'ajoute au flux actif d'absorption. Il en résulte une majoration du calcium plasmatique responsable d'une diminution de la sécrétion de la parathormone. Celle-ci

sera responsable d'une diminution de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, laquelle réduit l'absorption active du calcium (VALDIGUIE, 1993). Enfin, l'absorption ne croît pas de façon linéaire avec l'apport calcique et devient constante lorsque celui-ci atteint 10 à 20 mg/kg/j (BARJON, 1991) ou 10 à 40 mg/kg/j (PAILLARD, 1992) selon les sources. L'absorption digestive nette fractionnelle (pourcentage de calcium ingéré absorbé) reste alors stable, autour de 20 % (PAILLARD, 1992).

Conclusion

Les éléments majeurs déterminant l'absorption nette digestive du calcium sont : la concentration circulante du métabolite actif de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) qui contrôle le flux actif d'absorption digestive et, la concentration luminale de calcium ionisé diffusible qui détermine le flux passif de diffusion et, qui dépend elle-même des apports alimentaires en calcium et de la présence ou non d'anions complexant formant des sels de calcium non diffusibles (phytates, oxalates, phosphates). Lorsque les apports alimentaires varient, la fraction de calcium ingérée qui est absorbée activement varie en sens inverse, limitant ainsi les variations de l'absorption intestinale qui résulteraient des flux passifs.

3.2 - Elimination du calcium

Comme on l'a vu précédemment, la majeure partie du calcium excrété est retrouvée dans les fèces (environ 800 mg/j) alors que seule une petite fraction est éliminée dans les urines.

Bien que l'excrétion rénale du calcium ne soit que très faible (environ 200 mg/j), le rein joue un rôle très important dans l'homéostasie du calcium.

3.2.1 - Elimination fécale du calcium

Le calcium non absorbé par la muqueuse intestinale, qu'il soit endogène ou exogène, est retrouvé dans les selles sous forme de savons insolubles (MEYER, 1983).

3.2.2 - Elimination rénale du calcium

La capacité qu'a le rein de réabsorber la majeure partie du calcium filtré au niveau glomérulaire lui donne la possibilité d'ajuster l'excrétion rénale à l'absorption digestive du calcium, ce qui explique son rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium.

Nous verrons brièvement le mécanisme de l'excrétion rénale du calcium puis les facteurs susceptibles d'influencer celle-ci.

a - Mécanisme de l'excrétion rénale du calcium

L'élimination urinaire du calcium est décrite comme un système à deux composants ; filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire.

Seul le calcium ultrafiltrable filtre à travers le glomérule rénal et plus de 95 % sont réabsorbés dans les tubules rénaux. La réabsorption maximale a lieu dans le tube proximal où le calcium est réabsorbé avec le sodium et l'eau. L'anse de Henlé et le tube distal réabsorbent la quasi totalité du calcium résiduel, n'en laissant que moins de 10 mmol/24 h dans les urines chez un adulte jeune ; la calciurie représente la quantité intestinale nette de calcium absorbée.

En fait, la calciurie dépend pour beaucoup de la calcémie. Pour une calcémie basse, la totalité du calcium filtré est réabsorbée. Pour une calcémie normale, une très faible partie du calcium filtré est éliminée, soit environ 200 mg/24 h (cf. **Figure 1**) chez l'adulte sain. En cas d'hypercalcémie, la moitié du calcium filtré est réabsorbée et l'autre moitié est éliminée (VALDIGUIE, 1993).

Un certain nombre de facteurs peuvent influencer sur la réabsorption tubulaire du calcium parmi lesquels des facteurs hormonaux et alimentaires.

b - Principales hormones régulant la réabsorption rénale du calcium

- La parathormone inhibe la réabsorption du calcium dans le tubule proximal et la stimule dans le tubule distal.

Ce dernier effet est prédominant ; par conséquent, la parathormone diminue la calciurie (BARJON, 1991).

- Selon les auteurs, la calcitonine inhibe (IDELMAN, 1990 - VALDIGUIE, 1993) ou stimule (PAILLARD, 1992) la réabsorption rénale du calcium.

- Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimulerait la réabsorption calcique (BARJON, 1991 - IDELMAN, 1990). Cette hormone n'a pas d'action directe sur le rein, cependant sa présence serait indispensable à l'action de la parathormone.

c - Influence des apports alimentaires en calcium et sodium sur la calciurie

De nombreux facteurs alimentaires influencent la calciurie. Nous verrons seulement l'influence des apports calciques et sodés sur la calciurie.

* Apports calciques

Toute variation de l'absorption calcique et donc des apports alimentaires en calcium entraînera une variation parallèle de la calciurie de façon à conserver un bilan calcique nul (IDELMAN, 1990).

Ainsi, une réduction importante et prolongée des apports calciques peut réduire la calciurie à moins de 50 mg/24 h. Cependant, une réduction seulement temporaire de cet apport n'entraîne pas immédiatement de diminution sensible de la calciurie (BARJON, 1991).

* Apports sodés

D'une part, la natriurèse sur 24 h est voisine de l'apport sodé quotidien et, d'autre part, la calciurie augmente proportionnellement à la natriurèse même pour un apport alimentaire en calcium constant.

Par conséquent, la calciurie augmente avec l'apport alimentaire en sodium. Cette relation est linéaire pour des apports sodés variant de 230 mg à 6,9 g/j, mais ne l'est plus pour des apports très élevés ; 18,4 à 34,5 g/j (MC. CARRON, 1981).

4 - REGULATION DE LA CALCÉMIE

Au niveau plasmatique, quoiqu'elle subisse de petites variations nyctémérales, la teneur en calcium est particulièrement fixe, 2,4 mmol/l en moyenne (2,17 à 2,57 mmol/l) (PAILLARD, 1992).

La grandeur régulée physiologiquement est la concentration plasmatique de calcium ionisé, qui est maintenue dans d'étroites limites chez le sujet sain (1,14 à 1,32 mmol/l), en dépit d'entrées variables et de sorties aléatoires. On devrait donc parler de "régulation de la calcémie ionisée" mais pour des questions pratiques, nous adopterons le terme de "régulation de la calcémie".

La régulation de la calcémie est étroitement liée à celle de la phosphatémie, on parle de métabolisme phosphocalcique. Ce métabolisme est sous la dépendance de trois hormones (cf. **Figure 3**, page suivante) :

- la parathormone (ou P.T.H.) ;
- la vitamine D active ou 1,25 dihydroxycholécalférol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ;
- la calcitonine (ou C.T.).

La régulation essentiellement hormonale de la calcémie est assurée par l'adaptation de l'activité osseuse, de l'excrétion rénale, et de l'absorption intestinale du calcium. C'est l'hormone parathyroïdienne (P.T.H.) qui joue le rôle principal (BARJON, 1991).

Une particularité de la régulation du métabolisme phospho-calcique, par ailleurs complexe, réside dans le fait qu'apparemment le seul signal perçu est la variation de la calcémie (MEYER, 1983).

Autre particularité, l'absence de contrôle de la sécrétion des hormones vues précédemment par des centres supérieurs tels que l'hypothalamus, l'hypophyse ou le système nerveux central.

De nombreuses autres hormones, notamment celles qui exercent une action trophique sur le squelette au cours du développement (cortisol, stéroïdes sexuels, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance) ainsi que les peptides digestifs, influencent le métabolisme phosphocalcique (MEYER, 1983).

Dans ce chapitre, nous verrons seulement les hormones spécifiques du métabolisme phospho-calcique ; parathormone, vitamine D et calcitonine.

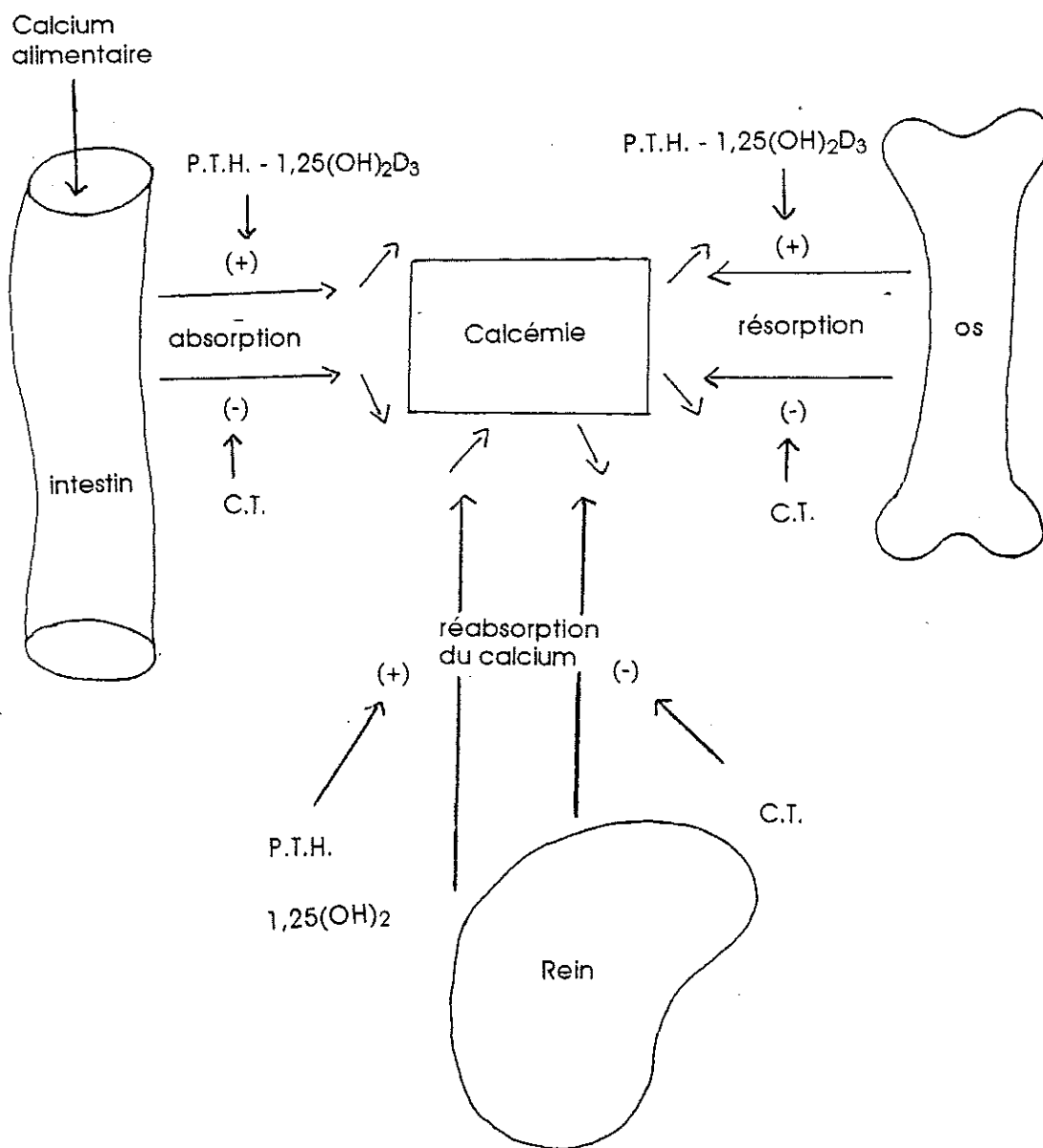


Figure 3 : Principales hormones régulant la calcémie
(C.T. : calcitonine - 1,25(OH)₂D₃ : vitamine D active - P.T.H. : parathormone).

4.1 - La parathormone

La parathormone est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés synthétisée par les glandes parathyroïdes sous la forme d'une pré-parathormone de 115 acides aminés. Elle a été isolée sous forme active par COLLIP en 1925 (PAILLARD, 1992).

Les deux organes cibles de cette hormone sont l'os et le rein où son action est globalement hypercalcémisante et hypophosphorémisante. Elle agit également de façon indirecte sur l'absorption intestinale du calcium.

4.1.1 - Action biologique de la parathormone

Les fonctions biologiques de la parathormone sont résumées dans la Figure 4.

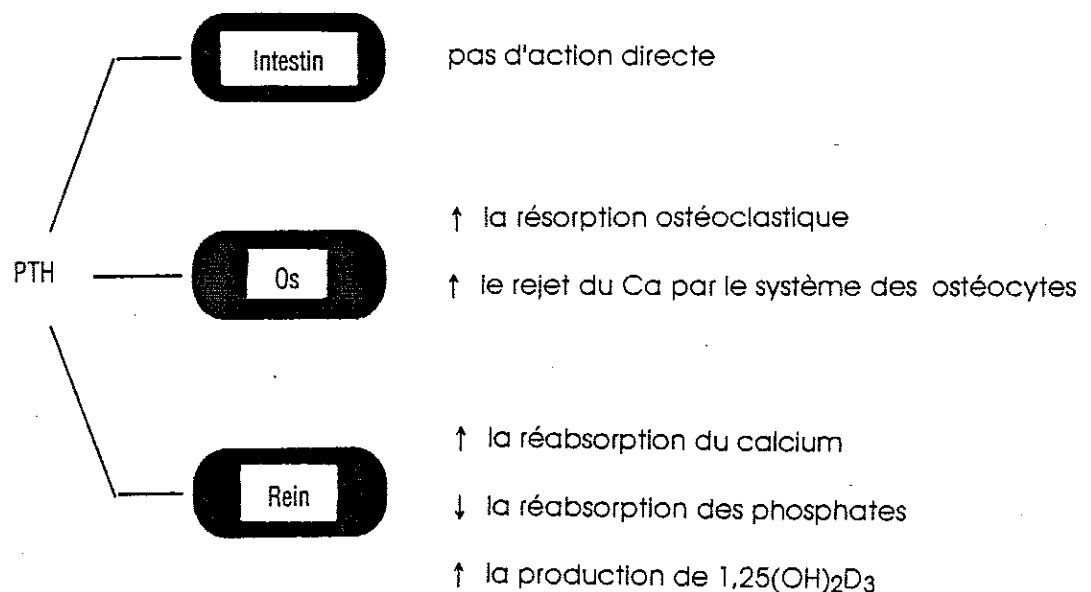


Figure 4 (d'après VALDIGUIE, 1993)
Fonctions biologiques de la parathormone.

* Au niveau de l'os

A court terme, la parathormone augmente l'ostéolyse ostéocytaire, c'est-à-dire minérale sans destruction du tissu osseux. Elle accroît ainsi le flux de calcium de l'os vers le liquide extra-cellulaire et participe à la régulation rapide de la calcémie.

A plus long terme, elle majore le nombre des ostéoclastes. Elle est ainsi responsable d'une résorption osseuse avec formation osseuse secondaire (maintien du couplage physiologique entre résorption et formation) et par conséquent n'induit pas de changement significatif de la masse osseuse à doses physiologiques (PAILLARD, 1992). Cependant, pour des concentrations très élevées, la résorption l'emporte sur l'accrétion et l'action de la parathormone aboutit à une destruction progressive de l'os (VALDIGUIE, 1993).

* Au niveau rénal

- La parathormone augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium ; l'injection de parathormone en situation aiguë à calcémie constante, diminue l'excrétion rénale du calcium (PAILLARD, 1992). Inversement, cette hormone réduit la réabsorption tubulaire des phosphates.

- Elle stimule la formation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ au niveau rénal (GUYTON, 1989). En effet, l'administration de parathormone augmente en 24 à 48 h la concentration plasmatique du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Inversement, la "privation" de parathormone réduit cette concentration (PAILLARD, 1992).

* Au niveau intestinal

La parathormone augmente indirectement l'absorption intestinale du calcium en stimulant la formation du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La parathormone a donc globalement une action hypercalcémiante puisqu'elle stimule la résorption osseuse, la réabsorption rénale du calcium et indirectement, son absorption intestinale.

4.1.2 - Régulation de la sécrétion parathyroïdienne

La sécrétion de parathormone est essentiellement sous le contrôle de la calcémie (cf. Figure 5).

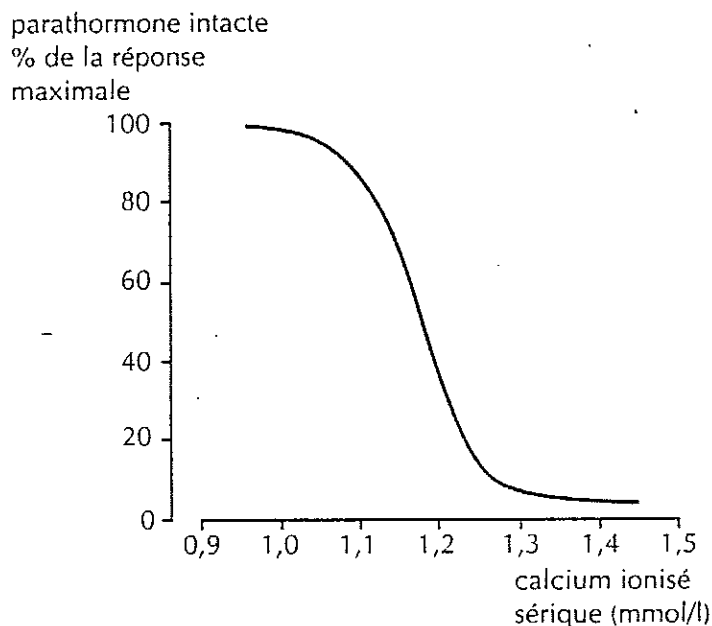


Figure 5 (d'après PAILLARD, 1992)

Relation entre la sécrétion de parathormone et la concentration sérique du calcium ionisé *in vivo*.

La plus légère réduction de la calcémie suffit à provoquer une augmentation de la sécrétion de parathormone associée à une hypertrophie des glandes parathyroïdes.

C'est le cas dans le rachitisme au cours duquel la calcémie n'est en général diminuée que de manière très faible.

Cette hypertrophie parathyroïdienne s'observe également en cours de gestation et de lactation, ceci même lorsque les réductions de calcémie maternelle sont à peine mesurables (GUYTON, 1989). Elle pourrait expliquer, du moins en partie, l'augmentation de l'absorption entérale du calcium chez la femme enceinte et/ou allaitante (cf. p. 16) car la parathormone stimule la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La sécrétion maximale de parathormone, estimée par la concentration plasmatique de parathormone 1,84 (100 à 150 pg/ml), est observée pour une calcémie modérément réduite (1 mmol/l) (*).

(*) Rappel : Normes de la calcémie "ionisée" = 1,14 à 1,32 mmol/l.

Inversement, toute majoration de la calcémie, même modérée, entraîne une diminution de l'activité et de la taille des parathyroïdes. La sécrétion minimale de parathormone (environ 6 % de la sécrétion maximale) est obtenue pour une calcémie voisine de 1,40 mmol/l.

Le maintien d'une calcémie normale à jeun chez l'homme implique une sécrétion de parathormone représentant 25 % de la valeur maximale environ.

La sécrétion de parathormone dépend également de la concentration sérique de la vitamine D active.

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diminue la synthèse de parathormone in vitro comme in vivo. Une réduction de la concentration circulante de la vitamine D "active" majore la sécrétion de parathormone et participe à l'hyperplasie du tissu parathyroïdien (PAILLARD, 1992).

D'autres facteurs influencent la sécrétion de parathormone à un degré cependant moindre que la calcémie et la vitamine D.

Ainsi, dans les conditions physiologiques normales, le magnésium régule la sécrétion de parathormone de façon similaire au calcium, excepté que celui-ci est quantitativement plus efficace dans son processus d'inhibition (ZEMEL, 1990). En effet, une hypermagnésémie aiguë inhibe la sécrétion de parathormone de façon 3 fois moins importante que ne le fait une majoration identique de la calcémie.

4.2 - La vitamine D active ou 1,25(OH)₂D₃

La vitamine D active est produite à partir de la vitamine D₃ ou cholécalciférol dont la principale source est la production endogène cutanée sous l'action des U.V. à partir du 7 déshydrocholécalciférol. L'alimentation apporte seulement une petite quantité de vitamine D₃ préformée ; les aliments "naturels" ne contiennent que très peu de vitamine D₃ en dehors de certains poissons (thon, hareng, sardine contiennent environ 20 à 60 µg de vitamine D₃ pour 100 g) (MUNNICH, 1986).

4.2.1 - Synthèse du 1,25(OH)₂D₃ ou vitamine D active (cf. Figure 6, page suivante)

De la peau où elle est synthétisée et de l'intestin où elle est absorbée, la vitamine D₃ est transportée par une protéine plasmatique particulière vers le foie où une 25 hydroxylase la transforme en 25 hydroxycholécalciférol (25(OH)D₃). Après glycuconjugaison, le 25(OH)D₃ est excrété par voie biliaire pour être réabsorbé par l'intestin grêle. Enfin, une faible quantité du 25(OH)D₃ est convertie au niveau rénal en 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihydroxycholécalciférol ou calcitriol ou vitamine D active) par une 1-α hydroxylase.

Cette dernière étape fait l'objet d'une régulation très précise ; chez l'homme sain, le 1,25(OH)₂D₃ circule à une concentration beaucoup plus faible (20 à 40 pg/ml) que la vitamine D₃ et ses métabolites (PAILLARD, 1992).

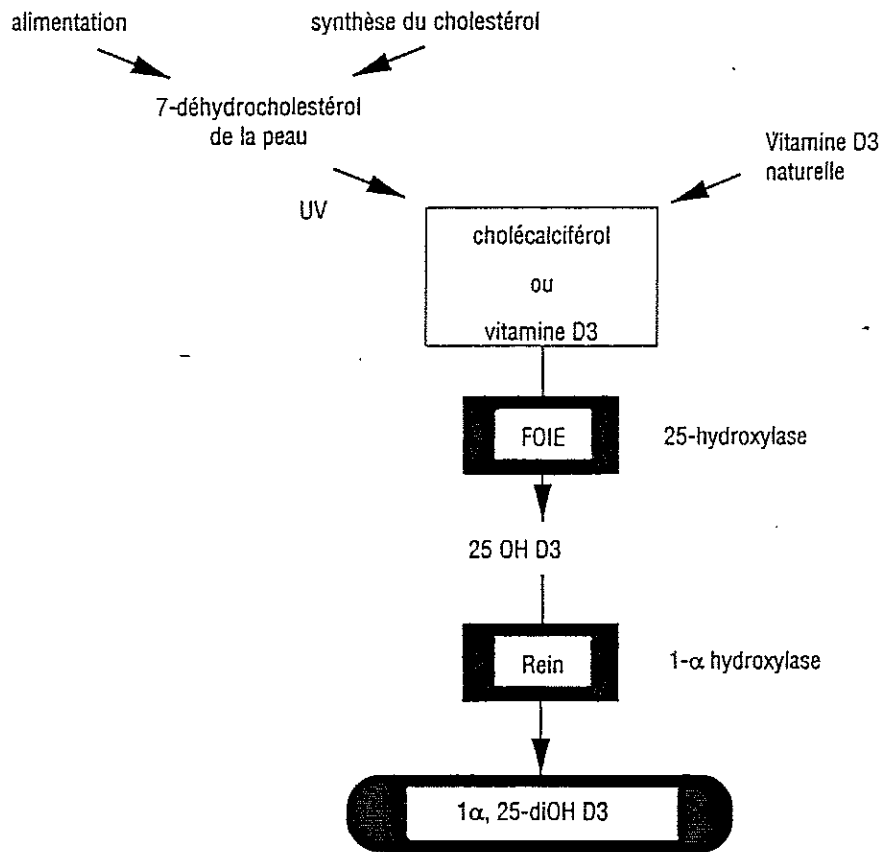


Figure 6 (d'après VALDIGUIE, 1993)
Métabolisme de la vitamine D₃

4.2.2 - Action biologique du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur le métabolisme phospho-calcique

Les fonctions biologiques du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur le métabolisme phosphocalcique sont résumées dans la **Figure 7**. Les organes cibles du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sont l'intestin et l'os. Depuis peu, on envisage une action de cette hormone au niveau rénal.

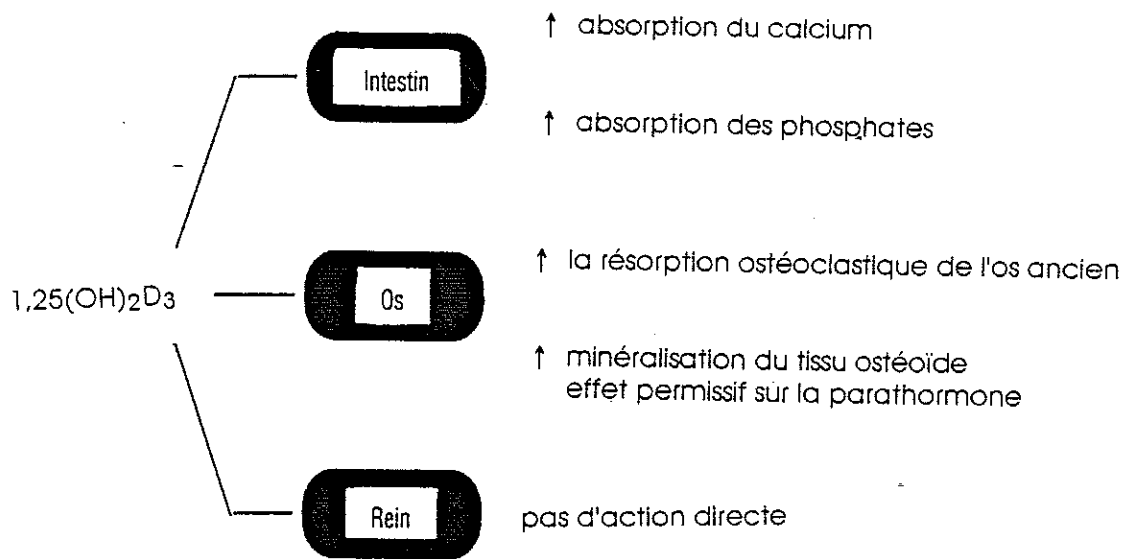


Figure 7 (d'après VALDIGUIE, 1993)
Fonctions biologiques du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

* Au niveau de l'intestin

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule l'absorption du calcium (cf. p. 23) et du phosphore. Son lieu d'action se situe dans le grêle (IDELMAN, 1990).

* Au niveau de l'os

La carence en vitamine D entraîne un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde responsable du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

De plus, sa présence est indispensable pour que la parathormone puisse exercer son action ostéolytique.

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est également capable d'activer les ostéoclastes de l'os ancien pour fournir le calcium et le phosphore nécessaires à la minéralisation du tissu ostéoïde de l'os nouveau (VALDIGUIE, 1993).

* Au niveau du rein

Plusieurs auteurs préconisent une troisième action du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur le métabolisme phosphocalcique ; cette hormone stimulerait la réabsorption rénale du calcium.

En effet, lors d'une déplétion en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la réabsorption tubulaire du calcium est réduite et sa normalisation nécessite une concentration de parathormone plus élevée, ce qui suggère un état de résistance rénale à la parathormone (PAILLARD, 1992).

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ serait nécessaire pour que la parathormone puisse exercer "normalement" son action au niveau rénal et stimulerait ainsi la réabsorption rénale calcique de façon indirecte.

L'effet principal du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est de fournir les quantités suffisantes de calcium et de phosphore au niveau de l'os nouveau pour permettre sa minéralisation.

Pour cela, cette hormone stimule d'une part, l'absorption intestinale du calcium et la résorption de l'os ancien de façon directe et d'autre part, la réabsorption rénale du calcium de façon indirecte.

4.2.3 - Régulation de la production du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

La synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est essentiellement régulée par l'activité de la $1-\alpha$ hydroxylase rénale, elle même contrôlée par de nombreux facteurs (cf. **Figure 8**).

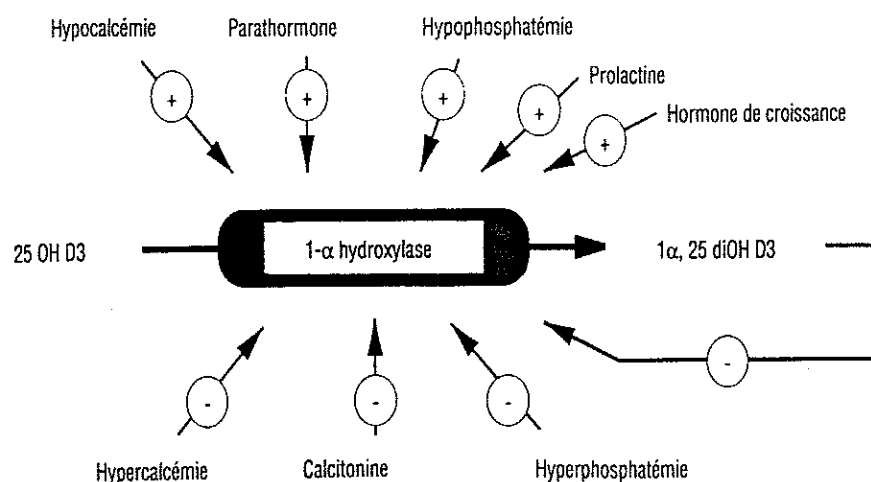


Figure 8 (d'après VALDIGUIE, 1993)
Régulation de la synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

- Cet enzyme est activé par la parathormone. Inversement en l'absence d'hormone parathyroïdienne, il se forme très peu de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (PAILLARD, 1992).

- Selon les sources, la calcitonine inhibe (VALDIGUIE, 1993) ou stimule (PAILLARD, 1992) la $1-\alpha$ hydroxylase.

- L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie majorent l'activité de l'enzyme.

- L'hormone de croissance et la prolactine stimulent aussi cet enzyme comme cela est observé chez l'enfant en cours de croissance, chez la femme enceinte au cours du 3^e trimestre de la grossesse et chez la femme allaitante (VALDIGUIE, 1993).

- Au contraire, l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie réduisent l'activité de l'enzyme (VALDIGUIE, 1993).

- Enfin, le taux circulant de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ régule l'activité de la $1-\alpha$ hydroxylase par un mécanisme de rétrocontrôle.

Une réduction de la masse néphrotique observée au cours du vieillissement ou de l'insuffisance rénale entraîne toujours une diminution de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (PAILLARD, 1992 - VALDIGUIE, 1993).

Enfin, dans les conditions physiologiques habituelles, la concentration plasmatique de $25(\text{OH})\text{D}_3$ excessive ne limite pas la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Il n'y a donc pas de corrélation entre la concentration plasmatique de l'hormone et celle de son substrat (PAILLARD, 1992).

Schématiquement, la concentration plasmatique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sera la plus élevée lors d'une majoration des demandes en calcium et phosphore de l'organisme, que cette augmentation soit aiguë (hypocalcémie - hypophosphatémie) ou prolongée (croissance - lactation - grossesse). Inversement, la concentration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ circulant sera abaissée lors de surcharges en calcium et/ou phosphore de l'organisme (MUNNICH, 1986).

4.3 - La calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique de 32 acides-aminés sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde sous forme d'une pro-hormone. Ses deux organes cibles sont l'os et le rein sur lesquels son effet est globalement hypocalcémiant et hypophosphorémiant. Elle agirait également de façon indirecte sur l'absorption intestinale du calcium.

4.3.1 - Action biologique de la calcitonine

La calcitonine a des fonctions complexes qui ne sont pas encore bien connues. Ces fonctions présumées sont regroupées dans la **Figure 9**.

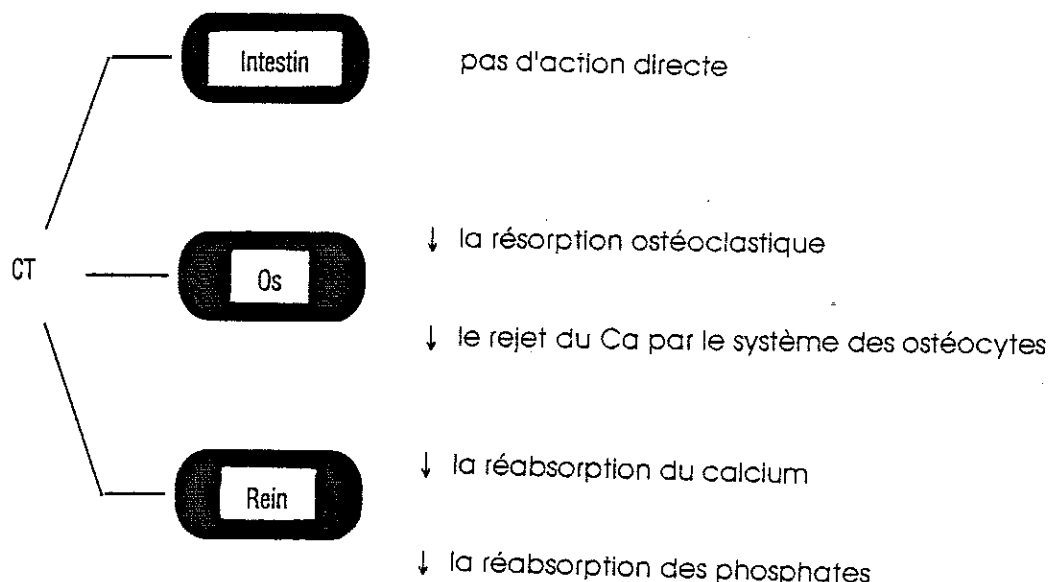


Figure 9 (d'après VALDIGUIE, 1993)
Fonctions biologiques de la calcitonine

* Au niveau de l'os

La calcitonine s'oppose au catabolisme osseux sans modifier l'ostéogénèse (VALDIGUIE, 1993 - IDELMAN, 1990 - DROUET, 1991). Cependant, cet effet hypocalcémiant n'est mesurable que dans les situations où la résorption osseuse est élevée : sujet jeune dont le renouvellement osseux est rapide, maladies comportant un remodelage osseux important (hyperparathyroïdie primitive, maladie de Paget...)
(DROUET, 1991 - PAILLARD, 1992).

* Au niveau du rein

Comme nous l'avons vu précédemment, l'action biologique de la calcitonine au niveau rénal semble mal connue. En effet, selon les auteurs, cette hormone inhibe (*VALDIGUIE, 1993 - IDELMAN, 1990*) ou stimule (*PAILLARD, 1992*) la réabsorption tubulaire du calcium ainsi que la 1- α hydroxylase rénale.

* Au niveau de l'intestin

La calcitonine n'a pas d'action directe sur l'intestin. Elle interfère cependant sur l'absorption intestinale du calcium en modifiant l'activité de la 1- α hydroxylase rénale et donc la synthèse du 1,25(OH) $_2$ D $_3$.

4.3.2 - Régulation de la sécrétion de la calcitonine

La sécrétion de la calcitonine est surtout régulée par la calcémie ; une hypercalcémie stimule cette sécrétion alors qu'une hypocalcémie l'inhibe (*PAILLARD, 1992 - VALDIGUIE, 1993*).

Les hormones digestives (gastrine et glucagon) stimulent la sécrétion de calcitonine (*VALDIGUIE, 1993*).

La calcitonine faisant apparaître une accrétion osseuse nette et sa sécrétion étant stimulée par les hormones digestives, cette hormone a été envisagée comme l'hormone de la conservation de la masse osseuse et de la protection contre l'hypercalcémie post-prandiale (*PAILLARD, 1992*).

4.4 - Adaptation de l'organisme à des apports alimentaires en calcium variables (DROUET, 1991 - PAILLARD, 1992)

La calcémie est donc maintenue relativement stable (2,17 à 2,57 mmol/l) malgré les apports intermittents de calcium au cours de la journée. Cela résulte des effets à court terme, de la parathormone sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium et sur l'ostéolyse ostéocytaire et, à plus long terme, des effets de la parathormone sur la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Ainsi, après 12 h de jeûne (nuit par exemple), l'absorption intestinale calcique est nulle mais la calciurie est maintenue d'où une réduction de la calcémie qui stimule la sécrétion de parathormone. Celle-ci agit sur l'os et le rein pour réguler la calcémie. Inversement, en période post-prandiale, les apports calciques tendent à majorer la calcémie ce qui freine la sécrétion de parathormone.

Dans le cas d'une restriction calcique alimentaire prolongée (≤ 200 mg/j), l'absorption digestive nette du calcium est nulle (cf. p. 26). La tendance à l'hypocalcémie induit une hypertrophie des glandes parathyroïdes associée à une hypersécrétion de parathormone. La parathormone agit sur l'os et le rein pour normaliser la calcémie. De plus, elle stimule la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ qui va renforcer son action sur l'os. L'augmentation de la résorption osseuse permet le maintien d'une calcémie proche de la normale (limite inférieure) et, ainsi malgré une absorption digestive nette nulle, la calciurie est maintenue au détriment du squelette. Ainsi, à l'équilibre, cette situation se caractérise par :

- une hypocalcémie modérée (2,15 mmol/l) ;
- des concentrations sériques de parathormone et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ élevées ;
- un bilan calcique (entrées - sorties) progressivement négatif car l'absorption digestive nette est nulle et la calciurie est réduite mais non nulle.

Dans le cas d'une majoration importante et prolongée des apports calciques, l'absorption digestive nette est augmentée (cf. p. 26). Dans un premier temps, la tendance à l'hypercalcémie inhibe la sécrétion de parathormone ; les réductions de la réabsorption rénale du calcium et de la résorption osseuse qui en résultent vont limiter l'hypercalcémie. Dans un deuxième temps, l'hypercalcémie et la réduction de la concentration de parathormone circulante inhibent la synthèse rénale du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ d'où une réduction de l'absorption intestinale active du calcium. Cependant, l'absorption intestinale nette du calcium reste positive car la concentration en calcium intraluminal élevée provoque un flux actif d'absorption et l'absorption active quoique réduite n'est pas annulée. Ainsi, à l'état stable, cette situation se caractérise par :

- une calcémie à sa limite supérieure soit environ 2,57 mmol/l ;
- des concentrations plasmatiques de parathormone et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ réduites ;
- une calciurie majorée.

5 - MECANISMES DE CONTROLE DES MOUVEMENTS DU CALCIUM AU NIVEAU CELLULAIRE

Le calcium libre cytosolique est la seule fraction biologiquement active du calcium. Il joue un rôle primordial de second messager dans de nombreux phénomènes physiologiques tels que la contraction musculaire, les sécrétions hormonales endocrines et exocrines, la libération de neuromédiateurs,....

La concentration en calcium libre cytosolique est très faible, de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} M pour une concentration calcique extracellulaire de 10^{-3} M.

Ce gradient résulte :

- de la faible perméabilité membranaire pour le calcium au repos ;
- de l'activité de dispositifs membranaires permettant l'évacuation du calcium (pompes à Ca^{2+} , échangeur Na^{+}/Ca^{2+}) et
- d'organites intracellulaires de stockage (mitochondries, réticulum endoplasmiques) équipés de pompes et de canaux calciques.

En fait, le calcium intracellulaire a une concentration proche du calcium extracellulaire ce qui s'explique par le fait que la majeure partie du calcium cellulaire est stockée dans les organites intracellulaires vus précédemment ou liée aux protéines cellulaires ou à la membrane plasmique (LIBERSA, 1992).

Après activation cellulaire par un stimulus électrique (dépolérisation) ou chimique (hormones, neuromédiateurs...), la concentration en calcium libre cytosolique s'élève à 10^{-5} M permettant l'activation de nombreux processus physiologiques fondamentaux. Les ions calcium couplent donc les signaux atteignant la membrane cellulaire à de nombreuses activités intracellulaires.

L'élévation de la concentration calcique cytosolique ou "vague calcique" peut faire intervenir soit une entrée des ions Ca^{2+} extracellulaires dans la cellule, soit une libération de Ca^{2+} stockés dans les organites intracellulaires ou les deux circuits simultanément.

Une fois son rôle de messager accompli, l'excès de calcium est éliminé du cytosol. Cette diminution du calcium cytosolique qui précède l'arrêt des activités cellulaires dépendantes du calcium, est la conséquence de la mise en route de systèmes d'extrusion à travers la membrane plasmique et de recaptage dans la lumière des vésicules de stockage intracellulaires.

Nous allons voir successivement les mécanismes responsables de la majoration de la concentration en calcium libre cytosolique, le devenir de ce calcium et les mécanismes assurant la diminution de sa concentration (cf. **Figure 10**, page suivante).

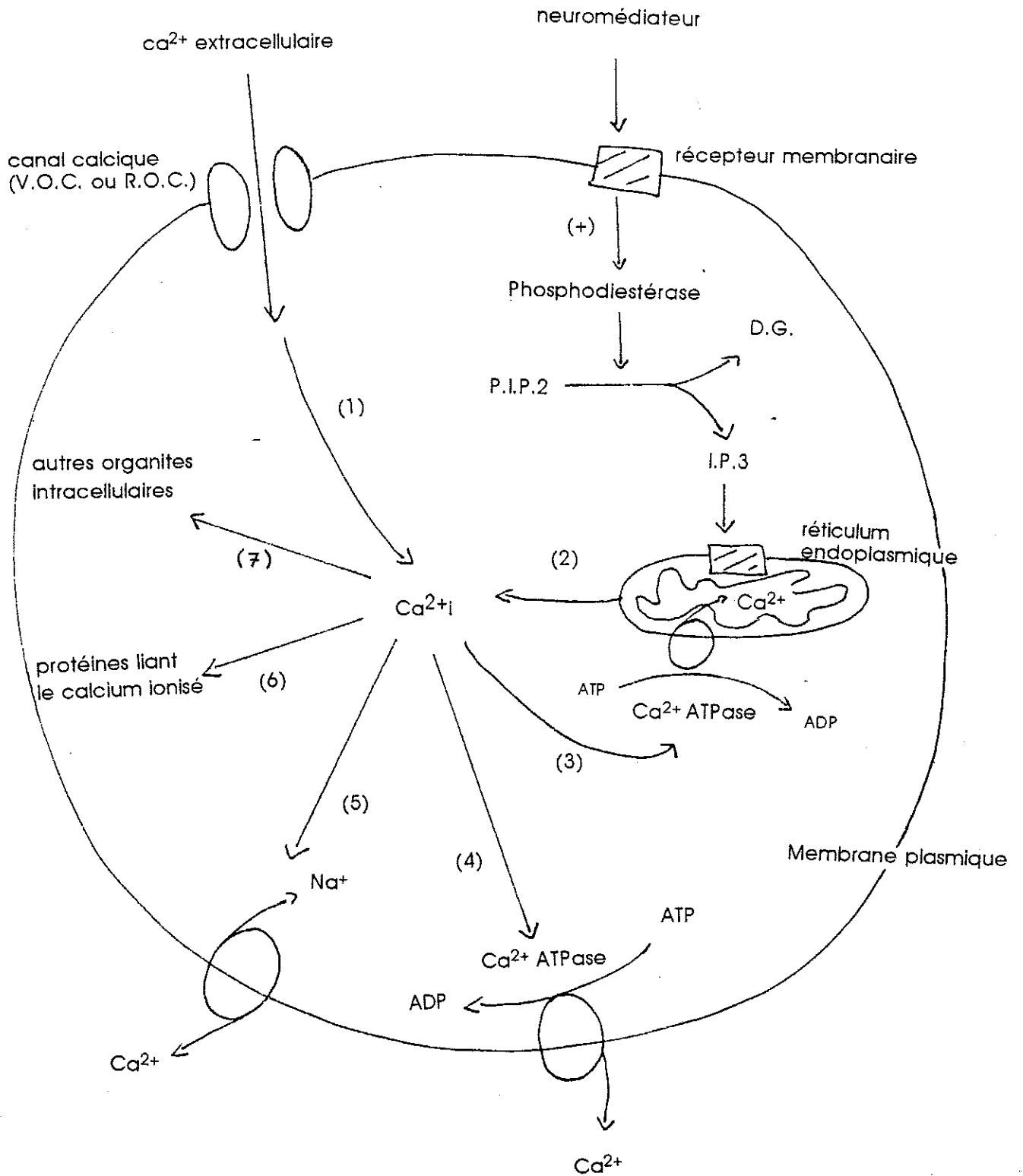


Figure 10 (d'après HAMMOND, 1990)
Voies de transport et organites impliqués dans la régulation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé (Ca^{2+}_i)

5.1 - Mécanismes de majoration de la concentration du calcium libre cytosolique

Deux systèmes participent à l'augmentation de la concentration en calcium ionisé intracellulaire (ou vague calcique) :

- les canaux calciques,
- les inositols lipides ou phosphatidyl-inositols.

REMARQUE : la perméabilité passive de la membrane plasmique intervient très faiblement.

5.1.1 - Les canaux calciques

Les canaux calciques, protéines transmembranaires, permettent l'entrée active du calcium extracellulaire dans la cellule (cf. Figure 10 ⁽¹⁾).

Il existe 2 types de canaux calciques :

- les canaux voltage-dépendants ou V.O.C. ;
- les canaux récepteur-dépendants ou R.O.C.

* Les canaux calciques voltage-dépendants, bien individualisés (il en existe 3 types), sont munis d'un canal dont l'ouverture est régie par les variations du potentiel transmembranaire.

L'activation de ces canaux, et donc leur ouverture, est conditionnée à une phosphorylation préalable du canal au niveau d'une protéine de celui-ci (*LIBERSA, 1992*).

La régulation de l'activation des V.O.C. est assurée par le système nerveux végétatif.

La liaison d'un neuromédiateur comme la noradrénaline à son récepteur (α - β) entraîne une réaction en chaîne aboutissant à la phosphorylation du V.O.C.

La mise en jeu du système adrénergique augmente donc le nombre de V.O.C. disponibles. Pour un même stimuli, plus le nombre de canaux calciques phosphorylés (et donc activés) est important, plus l'entrée du calcium dans la cellule sera importante et entraînera selon le territoire = vasoconstriction (α), majoration de la fréquence cardiaque (β_1) ou relaxation (β_2)...

Inversement, le système cholinergique inhibe la phosphorylation et réduit donc le nombre de V.O.C. activés. Pour un même stimuli, l'entrée du calcium dans la cellule sera plus faible et les réponses cellulaires de moins grande amplitude (*DUPUIS, 1989*).

* Les canaux calciques récepteurs-dépendants sont moins bien individualisés que les précédents.
Leur activation est sous la dépendance de récepteurs ; l'occupation du récepteur par son agoniste (ex : noradrénaline sur les récepteurs α) déclenche l'ouverture du R.O.C. (LIBERSA, 1992 - DUPUIS, 1989).

5.1.2 - Les inositols lipides ou phosphatidyl-inositols

L'augmentation du calcium libre cytosolique n'est pas seulement due à l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule par les transports transmembranaires.
Il existe une libération de calcium intracellulaire à partir du réticulum endoplasmique.

Ce système fait intervenir certains phospholipides membranaires ; les inositols lipides qui jouent un rôle particulièrement important dans les fibres musculaires lisses (DUPUIS, 1989).

Ces lipides ont la propriété de s'hyperphosphoryler passant successivement du phosphatidyl-inositol (PI), au phosphatidyl-inositol-monophosphate (PIP) puis au phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP₂).

L'activation de récepteurs membranaires par l'adrénaline, la vasopressine, l'angiotensine II... conduit à l'activation d'une PIP₂ phosphodiesterase. Cet enzyme activé va scinder les molécules de PIP₂ en inositol-triphosphate (IP₃) et diacyl glycérol (DG).

L'IP₃ agit alors comme un second messager. Il se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane du réticulum endoplasmique, ce qui déclenche l'ouverture de canaux calciques et la sortie du calcium stocké vers le cytosol (DUPUIS, 1989) (cf. **Figure 10** (2)).

Lors de l'activation cellulaire, les canaux calciques et le système des inositols-lipides activés induisent une majoration de la concentration intracellulaire du calcium ionisé d'un facteur 100 ($10^{-7} \rightarrow 10^{-5}$ M).

5.2 - Devenir du calcium cytosolique lors de la vague calcique

Lors de l'activation cellulaire, le calcium ionisé cytosolique n'agit pas sous forme libre. Il est fixé par des protéines de liaison spécifiques ; les calcioprotéines dont les deux mieux connues sont la calmoduline et la troponine C (LANDRY, 1990).

Le complexe Ca^{2+} -calcioprotéine stimule les activités cellulaires calcium dépendantes du calcium.

5.3 - Extrusion et recaptage du calcium cytosolique après la vague calcique = mécanismes régulateurs de la concentration cytosolique du calcium ionisé

La vague calcique ayant accompli son rôle d'activateur, le retour de la concentration du calcium libre cytosolique à sa valeur initiale et son maintien permet la mise au repos de la cellule jusqu'à la prochaine vague calcique.

La diminution de la concentration cytosolique du calcium ionisé par recaptage du calcium par le réticulum endoplasmique et par extrusion transmembranaire, fait intervenir deux mécanismes de transports :

- les pompes à calcium ou Ca^{2+} ATPases ;
- l'échangeur sodium-calcium.

5.3.1 - Les pompes à calcium ou Ca^{2+} ATPases

Les pompes à calcium présentes dans toutes les cellules dégradent l'A.T.P. et utilisent l'énergie ainsi fournie pour évacuer le calcium cytosolique contre son gradient de concentration.

Il existe deux types de Ca^{2+} ATPases.

Le premier est localisé dans la membrane du réticulum et participe à la séquestration des ions calcium intracellulaire (**Figure 10** ⁽³⁾).

Le second est localisé dans la membrane plasmique et assure l'expulsion des ions calcium cytosolique vers le milieu extracellulaire (**Figure 10** ⁽⁴⁾).

Ces enzymes présentent une forte affinité pour le calcium mais une faible capacité de transport. Le rendement des pompes du réticulum est cependant plus élevé que celui des pompes plasmiques. (Elles transportent respectivement 2 et 1 ion calcium par molécule d'ATP hydrolysée) (HAMMOND, 1990).

L'activité des Ca^{2+} ATPases est principalement sous la dépendance du calcium ionisé cytosolique.

Déjà décelable pour une concentration calcique cytosolique de 10^{-7} M, l'activité de ces pompes devient maximale vers 10^{-6} M (LANDRY, 1990). L'ATPase de la membrane plasmique peut également être stimulée par la calmoduline qui augmente l'affinité de l'enzyme pour les ions calcium et la vitesse maximale du transport (HAMMOND, 1990).

5.3.2 - L'échangeur sodium-calcium

L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ se situe uniquement dans les membranes plasmiques. Il est présent dans pratiquement toutes les cellules (sauf les érythrocytes) (HAMMOND, 1990) et est particulièrement actif dans les cellules excitables telles que les neurones ou les myocytes cardiaques (LANDRY, 1990).

Dans les conditions normales, ce cotransport est un système dont la principale fonction est d'assurer l'extrusion du calcium hors de la cellule ; le sodium pénètre passivement dans la cellule grâce à son gradient électrochimique favorable et l'énergie ainsi fournie assure le transfert du calcium contre son gradient de concentration (Figure 10 (5)).

Cet échangeur présente une faible affinité pour le calcium mais une forte capacité de transport (DUPUIS, 1989).

Il a pu être démontré que ce transport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ est électrogénique ; la stœchiométrie étant de 3Na^+ pour 1Ca^{2+} . Ce caractère électrogénique lui confère la possibilité de fonctionner dans un sens comme dans l'autre en fonction du potentiel de membrane (LANDRY, 1990).

Son fonctionnement est principalement régulé par la concentration intracellulaire en ions sodium (HAMMOND, 1990). Lorsque cette concentration devient trop importante, ce transporteur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a la capacité de s'inverser et la cellule se charge alors en ions calcium. Ainsi, l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dépend de l'activité de la Na^+/K^+ ATPase qui contrôle la concentration sodique intracellulaire (HAMMOND, 1990). Lorsque cette concentration est dans ses limites physiologiques, l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ sera activé par l'augmentation du calcium cytosolique secondaire à l'excitation cellulaire et fonctionnera dans le sens sortie de Ca^{2+} - entrée de Na^+ .

5.3.3 - Autres modes de régulation de la concentration en calcium libre du cytosol

Le calcium libre cytosolique peut également être séquestré par des protéines intracellulaires comme la calmoduline et dans d'autres organites comme les mitochondries et les vésicules synaptiques (cf. Figure 10 (6) (7)).

6 - ROLES DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Il est impossible de dresser une liste exhaustive des fonctions du calcium dans l'organisme car il intervient à des niveaux multiples et variés notamment dans :

- le couplage excitation-contraction ;
- la sécrétion des neuromédiateurs ;
- la coagulation plasmatique ;
- la glycogénolyse ;
- la formation de l'os.

Nous verrons seulement le rôle du calcium dans la contraction musculaire car nous en reparlerons par la suite.

6.1 - Calcium et contraction musculaire

Le calcium intervient de façon prépondérante dans le couplage excitation-contraction. Il y a un siècle déjà, RINGER avait montré ce rôle capital du calcium, le coeur d'une grenouille ne pouvant se contracter dans un milieu dépourvu de calcium.

En effet, le phénomène contractile repose sur une interaction entre les protéines contractiles d'actine et de myosine, contrôlée par la concentration cytosolique en ions calcium.

Des divergences existent entre les muscles lisses (constituants de la paroi des vaisseaux sanguins, des bronches, des intestins...) et les muscles striés (myocarde, muscles squelettiques) au niveau :

- des mécanismes de contrôle de la concentration en calcium libre ionisé intracytosolique ;
- de la nature des protéines intracellulaires qui se lient au calcium (calciprotéines) ;
- et des mécanismes d'activation de l'appareil contractile par le calcium (LANDRY, 1990).

Le calcium nécessaire à la contraction du muscle strié est mobilisé essentiellement à partir des réserves intracellulaires et déclenche la contraction lors d'une interaction avec la troponine.

Au contraire, dans le muscle lisse, la pénétration de calcium externe dans la cellule est relativement importante pour le déclenchement de la contraction et le calcium initie la contraction lors d'une liaison avec la calmoduline.

L'excitation de la cellule musculaire, par un stimuli quelconque (électrique ou chimique) induit donc une majoration de la concentration en ions calcium ; après un certain délai consécutif au stimuli, la concentration calcique intracytosolique augmente et passe par un maximum compris entre 1 et 10 μM . La réponse contractile consécutive à cette vague calcique débute à 1 μM d'ions calcium et atteint son maximum à 10 μM (LANDRY, 1990).

Les enregistrements simultanés du signal calcique et de la force contractile ont montré que dans la plupart des cellules, la vague calcique précède la contraction pour être pratiquement terminée lorsque la contraction atteint son maximum. Cette vague est d'autant plus brève que le muscle se contracte rapidement. Ainsi, elle est de l'ordre de 0,1 seconde dans le muscle strié squelettique, 0,2 à 0,5 s dans le myocarde et voisine de 1 s dans le muscle lisse (LANDRY, 1990).

La relaxation intervient lors de la réduction de la concentration calcique cytoplasmique dont nous avons vu le mécanisme dans le chapitre précédent.

Conséquence de la contraction du muscle lisse vasculaire

La vasoconstriction est responsable d'une majoration des résistances vasculaires périphériques, elle-même responsable d'une majoration de la pression artérielle.

En effet, les résistances vasculaires périphériques qui dépendent — notamment du calibre des vaisseaux constituent un facteur majeur de conditionnement du niveau tensionnel (ROUX G.).

PARTIE II

Influence d'une supplémentation calcique
sur la P.A. de l'homme et de l'animal

INTRODUCTION

Le rôle du calcium alimentaire dans les problèmes cardiovasculaires a commencé à être envisagé dans les années 1950 ; des enquêtes concernant l'eau de boisson rapportaient alors un nombre de décès d'origine cardiovasculaire plus faible dans les régions à eaux dures. A partir de là, de nombreuses recherches ont été réalisées, les unes confirmant cette découverte, les autres la controversant. Cependant, malgré cette divergence, la majorité des résultats indiquait qu'un constituant de l'eau dure, peut-être le calcium, avait un effet protecteur contre les pathologies d'origine cardiovasculaire (*MORRIS D., 1987*).

Dans les années 80, MC. CARRON fut l'un des premiers chercheurs à comparer l'apport calcique quotidien des sujets hypertendus et normotendus (*MC. CARRON, 1982 (1)*).

Son enquête incluait 46 hypertendus (H.T.) et 44 normotendus (N.T.). Les N.T., 16 hommes et 18 femmes d'un âge moyen de 39 ans, étaient des sujets sains.

Les H.T., 19 hommes et 27 femmes, d'un âge moyen de 42 ans, présentaient une hypertension artérielle (H.T.A.) récemment diagnostiquée, non traitée et non compliquée.

Les personnes ayant reçu des recommandations nutritionnelles étaient systématiquement exclues.

Les poids, apports caloriques, répartition glucides/lipides/protides et apports en sodium et potassium étaient équivalents pour les deux groupes. Sur 19 nutriments étudiés (par la méthode du rappel des 24 h), seul l'apport calcique différait entre les H.T. et les N.T. ; il était de 668 ± 55 mg/j pour les H.T. et de 886 ± 89 mg/j pour les N.T., soit un apport 22 % plus faible chez les H.T.

L'étude des sources de calcium a montré que la quantité de calcium apportée par le lait et les produits non laitiers était identique pour les deux groupes. La différence d'apport calcique s'expliquait par une consommation de produits laitiers (différents du lait) plus importante chez les N.T. ; la quantité de calcium apportée par ces produits était de 400 ± 78 mg/j pour les N.T. et de 148 ± 34 mg/j pour les H.T.

La conclusion de cette enquête était qu'un apport calcique inadéquat pouvait être un facteur méconnu antérieurement dans le développement de l'H.T.A.

Ces résultats confirmaient également l'hypothèse d'un rôle du calcium alimentaire sur l'incidence particulièrement faible des pathologies cardiovasculaires dans les régions à eaux dures.

D'autres études ont ensuite mis en évidence un apport calcique quotidien, particulièrement faible chez des populations présentant une forte incidence de l'hypertension : les femmes enceintes (*KNIGHT, 1992*), les sujets de race noire (*SOWERS, 1991*) et les personnes âgées (*ZEMEL MB., 1988 (1)*).

Globalement, les données épidémiologiques suggèrent "un effet seuil" du calcium alimentaire sur la pression artérielle (P.A.) ; les majorations de P.A. seraient liées à des apports calciques inférieurs à 400-500 mg/j, apports largement inférieurs aux recommandations nutritionnelles (cf. p. 16).

Par exemple, de nombreuses observations montrent que la P.A. des sujets consommant moins de 300 mg/j de calcium est plus élevée de 2 à 3 mm de Hg en moyenne que la P.A. des individus consommant plus de 800 mg/j (SOWERS, 1991).

Inversement, selon les données du HANES I ("*Healthland Nutrition Examination Survey*" 1971-74 réalisé par le "*National Center for Health Statistics*"), analysées par MC. CARRON, les adultes dont l'apport calcique quotidien est de 1 200 à 1 400 mg ont une prévalence de l'H.T.A. 50 à 65 % plus faible que ceux dont l'apport est de 450 à 600 mg (MC. CARRON, 1984, *Science*).

Cette évolution-inverse de la P.A. avec la quantité de calcium alimentaire a même été mise en évidence chez de très jeunes enfants de 3 à 6 ans (GILLMAN, 1992). En effet, leur P.A. systolique diminuait de 2 mm de Hg pour toute majoration de l'apport calcique journalier de 100 mg.

Cet effet du calcium alimentaire sur la P.A. a également été exploré par des expériences de suppléments calciques chez des modèles expérimentaux et des sujets normotendus et hypertendus. La capacité du calcium à réduire la P.A. de patients hypertendus a ainsi été rapportée pour la première fois en 1925 par ADDISON (ADDISON). Cependant, cette observation fut ignorée jusqu'en 1979, année au cours de laquelle l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique fut mis en évidence chez des rats hypertendus (AYACHI S., 1979).

Depuis, de nombreuses études ont confirmé la relation inverse P.A. - apport calcique ; un plus faible apport calcique est associé à une plus forte P.A., et ont rapporté qu'une supplémentation calcique pouvait réduire la P.A. au moins chez certaines populations normotendues et hypertendues.

Dans un premier temps, nous verrons quelques-unes des expériences de suppléments calciques réalisées chez différents modèles expérimentaux normotendus et hypertendus, puis, dans un second temps, nous verrons le même type d'expériences conduites chez l'homme normotendu et hypertendu.

1 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'ANIMAL NORMOTENDU ET HYPERTENDU

Des expériences de suppléments calciques ont été réalisées sur le rat afin de déterminer les effets du calcium sur l'H.T.A. animale.

Nous verrons successivement trois types d'études conduites sur différents modèles d'H.T.A. expérimentale, voisins des H.T.A. humaines.

* H.T.A. spontanée = H.T.A. essentielle

Les S.H.R. (Spontaneously hypertensive rats) sont une lignée de rats spontanément hypertendus entre l'âge de 10 et 14 semaines. Cette H.T.A. serait liée à une augmentation des résistances vasculaires périphériques par anomalie des propriétés contractiles du muscle lisse vasculaire et surtout par hypersensibilité à différents agents presseurs (WRIGHT, 1982).

* H.T.A. minéralocorticoïde et H.T.A. induite par le sel = H.T.A. à faible activité rénine plasmatique

L'H.T.A. minéralocorticoïde est induite par l'injection d'un minéralocorticoïde de synthèse, la désoxycorticostérone (DOCA) associée à un apport sodé élevé chez des rats normotendus (DIPETTE, 1989). La DOCA stimule la réabsorption rénale du sodium. Cette rétention de sodium, d'autant plus importante que l'apport sodé est élevé, provoque une rétention d'eau responsable d'une élévation du volume plasmatique et donc de l'H.T.A. (ROUX G.).

Il existe une lignée de rats, les Dahl "sensibles au sodium", qui soumis à un apport sodé élevé développent spontanément une H.T.A. (H.T.A. induite par le sel) par rétention hydrosodée (PEULER, 1987).

Dans ces deux types d'H.T.A., l'augmentation du volume plasmatique induit une majoration de la pression de perfusion rénale responsable de l'inhibition de la sécrétion de rénine par le rein. Ce type d'H.T.A. est donc qualifié d'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique.

* H.T.A. rénovasculaire = H.T.A. à forte activité rénine plasmatique ou H.T.A. dépendante de la rénine

L'H.T.A. rénovasculaire expérimentale est induite par la pose d'un clip sur une artère rénale chez des rats normotendus.

Cette opération entraîne une réduction de la pression de perfusion rénale que le rein essaye de compenser en augmentant sa production de rénine.

En effet, la rénine stimule la formation d'angiotensine II (puissant vasoconstricteur) et la libération d'aldostérone (minéralocorticoïde responsable d'une rétention hydrosodée). L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone induit donc une élévation de la pression artérielle.

REMARQUE 1 : Les expériences de supplémentation calcique chez le rat utilisent un groupe témoin normotendu généralement constitué de rats de la lignée Wistar Kyoto (WKY).

REMARQUE 2 : Il faut préciser que le régime standard des rats de laboratoire apporte 0,8 à 1 g de calcium pour 100 g d'aliments (MC. CARRON, 1989).

1.1 - Effet d'une supplémentation calcique sur le développement de l'H.T.A. chez des rats spontanément hypertendus

Au cours d'une expérience de 12 semaines, 32 rats spontanément hypertendus (SHR) et 18 rats normotendus (WKY) âgés de 8 semaines, ont été divisés en 4 groupes = 2 groupes témoins recevant un placebo (16 SHR et 9 WKY) et 2 groupes supplémentés en calcium (16 SHR-Ca et 9 WKY-Ca) (PORSTI, 1992).

Ces rats avaient libre accès à l'eau de boisson et aux aliments contenant 1,1 g de calcium pour 100 g (1,1 %) pour les groupes témoins et 3,1 % pour les groupes supplémentés.

Pendant les 12 semaines, les P.A. ont été mesurées régulièrement (cf. Figure 11).

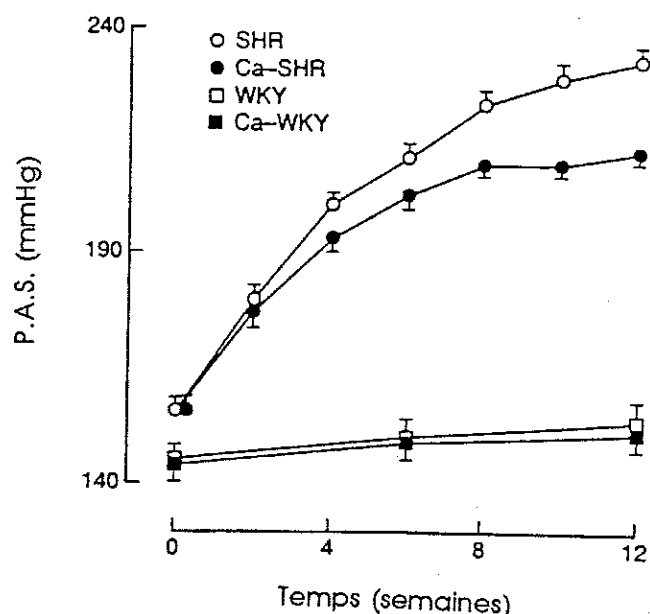


Figure 11

Evolution de la pression artérielle systolique (P.A.S.) chez des rats spontanément hypertendus (SHR) et des rats normotendus (WKY) supplémentés (Ca-SHR - Ca-WKY) ou non (SHR-WKY) en calcium. (d'après PORSTI, 1992)

Comme prévu, la P.A. des SHR a augmenté progressivement alors que celle des WKY ne présentait aucune variation significative. Cependant, l'apport calcique élevé a limité le développement de l'H.T.A. chez les SHR-calcium par rapport au groupe témoin (SHR), alors qu'il ne modifiait pas la P.A. des WKY.

Ainsi, à la fin de l'étude, les P.A. systoliques étaient de :

- SHR - 233 ± 3 / WKY 155 ± 5 mmHg
- SHR-Ca 213 ± 3 / WKY-Ca 153 ± 4 mmHg

Cette expérience prouve qu'une supplémentation calcique alimentaire peut atténuer le développement de l'H.T.A. chez des rats spontanément hypertendus alors qu'elle n'a aucune influence sur la P.A. des rats normotendus.

De nombreux chercheurs ont fait les mêmes observations au cours d'expériences similaires sur le rat spontanément hypertendu (LAU, 1984 - MC. CARRON, 1985 (2)).

1.2 - Supplémentation calcique au cours de l'H.T.A. expérimentale à faible activité rénine plasmatique

Nous verrons successivement deux expériences de supplémentation calcique au cours de l'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique : l'une chez des rats "sensibles au sel" soumis à un apport sodé élevé, l'autre chez des rats soumis à un régime hypersalé associé à des injections de désoxycorticostérone.

1.2.1 - Supplémentation calcique chez des rats hypertendus sensibles au sel

Des rats de la lignée Dahl "sensible au sel" (cf p. 55), âgés de 4 semaines ont été soumis au même régime alimentaire hypersalé (3,3 g de sodium pour 100 g d'aliments). La seule différence concernait l'apport calcique qui était, soit élevé (4 %) pour 21 rats, soit normal (0,4 %) pour les 21 autres (PEULER, 1987).

L'H.T.A. induite par le sel était atténuée dans le groupe supplémenté en calcium par rapport au groupe non supplémenté ; après 6 à 7 semaines de régime, les P.A. moyennes respectives étaient de 137 ± 7 mmHg et de 165 ± 6 mmHg, soit une différence voisine de 30 mmHg. Un apport calcique élevé réduit significativement la P.A. au cours de l'H.T.A. expérimentale induite par le sel.

1.2.2 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. minéralocorticoïde

Des rats normotendus de la lignée Sprague Dawley (rats dont la P.A. est rarement supérieure à 150 mm de Hg) ont subi une injection hebdomadaire de pivalate de désoxycorticostérone et un supplément de 0,9 % de chlorure de sodium dans leur eau de boisson (*DIPETTE, 1989*). Au début de ce traitement, les rats ont été divisés en 2 groupes, l'un recevant un apport calcique élevé (2,5 % = groupe HCa) et l'autre un apport calcique normal (0,8 % = groupe NCa). L'étude a été conduite sur 8 semaines au cours desquelles les P.A. ont été mesurées régulièrement.

Dès la première injection de DOCA, les P.A. systoliques des 2 groupes qui étaient initialement identiques (NCa 112 ± 3 / HCa 108 ± 2 mmHg) ont augmenté. Cependant, cette majoration était significativement plus faible dans le groupe supplémenté en calcium que dans le groupe ayant un apport calcique normal ; les P.A. systoliques respectives étaient 111 ± 2 / 138 ± 3 mmHg (au cours de la 2^e semaine), et 140 ± 3 / 166 ± 2 mmHg (au cours de la 4^e semaine). Pendant les 15 derniers jours de l'expérience, la P.A. mesurée au niveau de l'aorte était en moyenne de 136 ± 4 mmHg pour le groupe HCa et de 150 ± 4 mmHg pour le groupe NCa.

Ces résultats démontrent qu'un apport calcique alimentaire important peut atténuer le développement de l'H.T.A. expérimentale induite par le sodium et la désoxycorticostérone. D'autres chercheurs ont mis en évidence l'effet hypotenseur du calcium dans ce type d'H.T.A. (*RESNICK, 1986 - WUORELA, 1992 (1) - DIPETTE, 1990*).

Conclusion

L'H.T.A. dépendante du sel ou H.T.A. à faible activité rénine plasmatique (induite par un régime hypersalé associé ou non à des injections de désoxycorticostérone), est considérablement atténuée par un apport calcique alimentaire élevé.

1.3 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. rénovasculaire ou H.T.A. dépendante de la rénine

De nombreuses expériences ont été réalisées afin d'étudier les effets d'une supplémentation calcique sur le développement de l'H.T.A. rénovasculaire et l'H.T.A. rénovasculaire stabilisée.

Ainsi, des rats normotendus (Wistar kyoto) de même poids et suivant le même régime ont été sélectionnés pour participer à l'une de ces expériences. Certains ont subi une opération destinée à induire une H.T.A. rénovasculaire ; pose d'un clip sur une artère rénale (cf p.55). Une première expérimentation a été réalisée juste après l'opération, pendant la phase de développement de l'H.T.A. et une seconde après stabilisation de cette H.T.A. (KAGEYAMA, 1987).

1° expérimentation

Le lendemain de l'opération, les rats ont été divisés en 4 groupes ; 2 groupes supplémentés en calcium (4 rats normotendus et 6 rats opérés) et 2 groupes soumis à un apport calcique normal (4 rats normotendus et 6 rats opérés).

La supplémentation calcique était réalisée par l'intermédiaire de l'eau de boisson qui contenait 1,5 % de chlorure de calcium.

Pendant 3 semaines, la P.A. des rats a été mesurée tous les 3 jours.

Comme prévu, la P.A. des rats opérés a augmenté progressivement, cependant dès la première semaine, la supplémentation calcique a atténué le développement de l'H.T.A. (cf **Figure 12 en haut, page suivante**).

Après 3 semaines, la P.A. systolique des rats opérés supplémentés en calcium était significativement plus faible que celle des rats non supplémentés ; $130 \pm 2 / 183 \pm 8$ mmHg. Par contre, la P.A. des 2 groupes de rats normotendus supplémentés ou non en calcium (groupes témoins) n'a pas varié au cours de l'étude.

2° expérimentation

Les rats opérés non supplémentés en calcium au cours de la première expérience et donc hypertendus, ont ensuite été divisés en 2 groupes ; l'un supplémenté en calcium, l'autre non supplémenté. La P.A. de ces rats a été mesurée tous les 3 jours pendant 3 semaines (cf **Figure 12 en bas, page suivante**). La supplémentation calcique (1,5 % de CaCl_2 dans l'eau de boisson) a considérablement atténué l'H.T.A. rénovasculaire ; la P.A. du groupe supplémenté passait de 183 ± 8 mmHg au début de la 2° expérience à 151 ± 4 mmHg après 21 jours de régime.

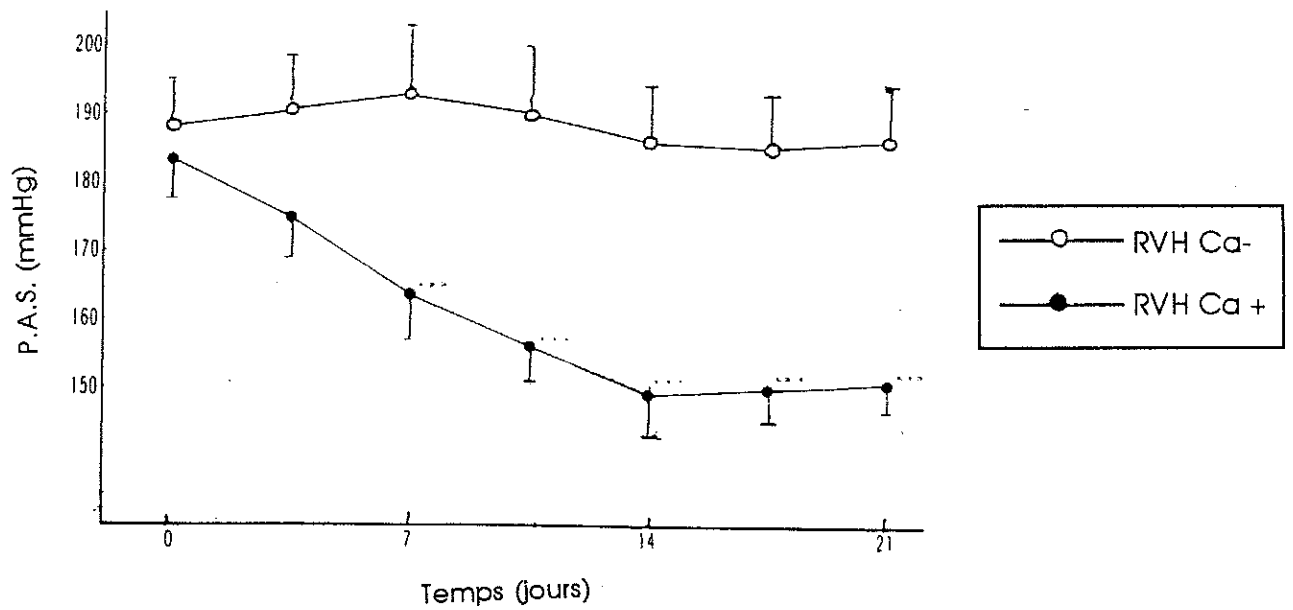
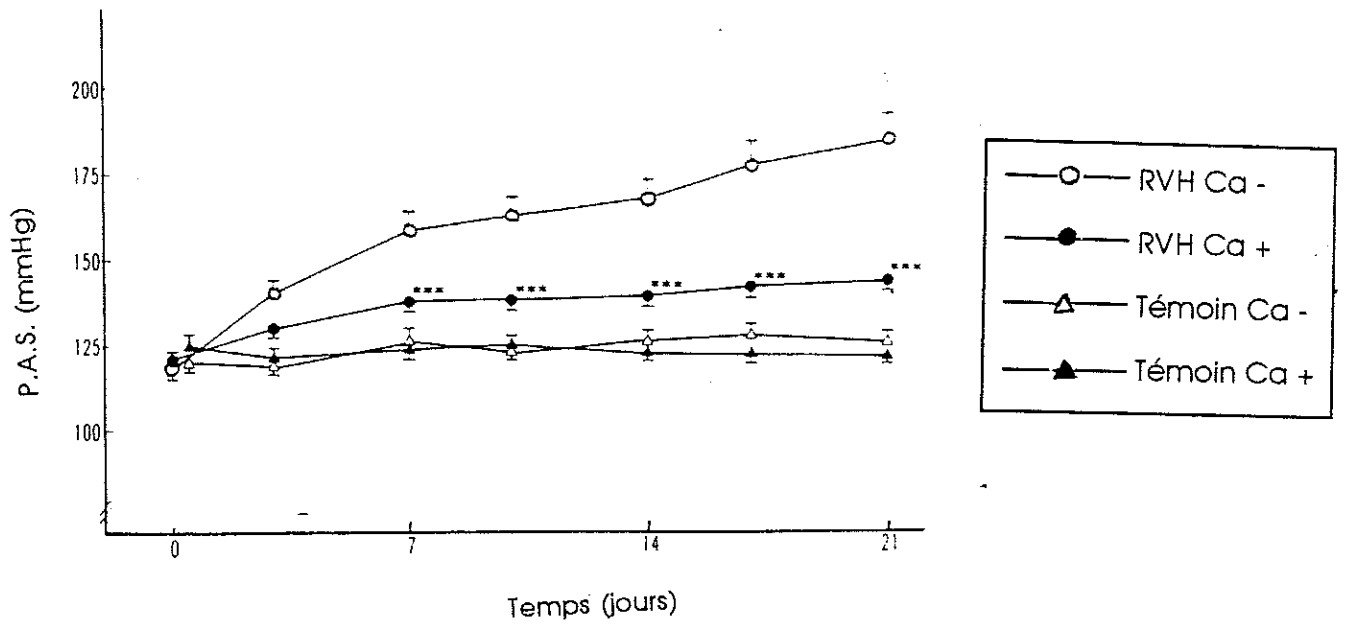


Figure 12 (d'après KAGEYAMA, 1987)
Influence d'un apport calcique élevé (Ca^{+}) par rapport à un apport calcique normal (Ca^{-}) sur la P.A. systolique (P.A.S.) de rats normotendus (groupes témoins) et de rats hypertendus (RVH) au cours du développement de l'H.T.A. rénovasculaire (Fig. du haut) et après stabilisation de cette H.T.A. (Fig. du bas)

Ces expériences mettent en évidence d'une part, le pouvoir protecteur d'un apport calcique élevé face au développement de l'H.T.A. rénovasculaire et d'autre part, l'effet hypotenseur d'un tel apport sur l'H.T.A. rénovasculaire stabilisée.

Par contre, la supplémentation calcique n'a aucune influence sur la P.A. normale ; la P.A. des rats normotendus supplémentés et non supplémentés en calcium ne diffère pas après 3 semaines de régime.

Il faut préciser que ce rapport est l'un des premiers à démontrer l'effet hypotenseur du calcium alimentaire dans l'H.T.A. rénovasculaire expérimentale. En effet, plusieurs études ont au contraire rapporté une exacerbation de ce type d'H.T.A. lors d'une supplémentation calcique. Ainsi, après un tel régime, la P.A. de rats atteints d'H.T.A. rénovasculaire ou H.T.A. dépendante de la rénine s'est élevée de 18 ± 6 mmHg (RESNICK, 1986).

CONCLUSION

Chez l'animal, les expériences de supplémentations calciques mettent en évidence un effet hypotenseur du calcium au cours de l'H.T.A.

Si cette propriété du calcium alimentaire est régulièrement observée chez les rats atteints d'H.T.A. spontanée (voisine de l'H.T.A. essentielle chez l'homme), ou d'H.T.A. minéralocorticoïde (voisine de l'H.T.A. induite par le sodium chez l'homme), elle est cependant plus controversée chez le rat atteint d'H.T.A. rénovasculaire (voisine de l'H.T.A. à forte activité rénine plasmatique chez l'homme). En effet, au cours de ce type d'H.T.A. expérimentale, certains auteurs ont mis en évidence un effet hypertenseur du calcium alimentaire. L'influence d'un apport calcique élevé semble donc différente selon le type d'H.T.A. expérimentale. Par conséquent, il sera intéressant de déterminer si de telles différences apparaissent au cours de l'H.T.A. humaine.

2 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'HOMME NORMOTENDU ET HYPERTENDU

De nombreuses expériences de suppléments calciques ont été réalisées chez l'homme, que ce soit chez des adultes, des personnes âgées, des sujets de race noire et blanche et des femmes enceintes, de façon à déterminer les effets du calcium alimentaire sur la P.A., qu'elle soit normale ou élevée.

Le supplément calcique quotidien, au cours de ces expériences, se situe le plus fréquemment entre 800 mg et 2 g de calcium élémentaire apporté sous forme de carbonates, citrates, gluconates ou lactogluconates de calcium.

Dans le but de mettre en évidence les caractéristiques éventuelles d'une sous-population plus sensible au calcium alimentaire (variations de P.A. plus élevées), la plupart des expériences de suppléments calciques a déterminé des paramètres calciques tels que les concentrations sériques en calcium ionisé, calcium total, parathormone ... ou encore l'activité rénine plasmatique.

Nous verrons ainsi plusieurs types de suppléments calciques chez l'homme dans le but de déterminer le profil type du sujet dont la P.A. sera le plus susceptible d'être modifiée par cette supplémentation ; sujet dit "sensible au calcium".

Les résultats de ces expériences sont regroupés dans le **Tableau 6**, page suivante.

2.1 - Supplémentation calcique chez le sujet normotendu

2.1.1 - 1^o expérience

Une étude randomisée en double aveugle, placebo contre supplémentation calcique, a été réalisée en 1987 (LYLE) pour déterminer les effets d'un apport calcique alimentaire élevé sur la P.A. chez des hommes normotendus de races noire (21 sujets) et blanche (54 sujets) âgés de 19 à 52 ans.

Les patients étant normotendus, de fortes variations de P.A. n'étaient pas espérées ; l'étude était destinée à détecter toute modification de P.A. de 4 à 6 mmHg.

Les patients sélectionnés ne prenaient aucun médicament connu pour modifier le métabolisme calcique ou la P.A., n'avaient pas de problème ou d'antécédent de pathologie rénale et avaient une P.A. régulièrement comprise entre 115/75 et 140/90 (P.A. systolique/diastolique).

Tableau 6 : Différentes expériences de supplémentation calcique chez l'homme et leurs influences sur la P.A.

Auteurs	Nombre de sujets inclus	Age moyen \pm variation	Type d'étude	Dose de calcium élémentaire x durée de la supplémentation	Influence de la supplémentation calcique sur la P.A.
LYLE R. (1987)	75 hommes N.T.	19 à 52 ans	Randomisée, en double aveugle, placebo/supplément calcique.	1,5 g x 12 semaines	Chute P.A.S. de 3 mmHg. Chute P.A.D. de 2 mmHg.
BELIZAN JM. (1983)	57 hommes et femmes N.T.	18 à 35 ans	Randomisée, en double aveugle, placebo/supplément calcique.	1 g x 22 semaines	Chute P.A.D. de 5,6 % chez les femmes et de 9 % chez les hommes.
CARRON MC. (1985) (1)	80 hommes et femmes N.T. et H.T.	21 à 70 ans	Randomisée, en double aveugle, croisée, placebo/supplément calcique.	1 g x 8 semaines	Chute P.A.S. de 4 mmHg. Chute P.A.D. de 2 mmHg chez les H.T. Chute P.A.D. chez les N.T.
GROBBEE (1986)	90 hommes et femmes H.T.	16 à 29 ans	Randomisée, en double aveugle, placebo/supplément calcique.	1 g x 12 semaines	Chute P.A.D. de 2 à 3 mmHg.
STRAZZULLO (1986)	18 hommes et femmes H.T.	43 \pm 9 ans	Randomisée, en double aveugle, croisée, placebo/supplément calcique.	1 g x 15 semaines	Chute P.A.S. de 9 mmHg.
BLOOMFIELD (1986)	32 hommes et femmes H.T.	18 à 75 ans	Randomisée, en double aveugle, placebo/supplément calcique.	1,5 g x 4 semaines	Hausse, chute ou absence de variation.
TABUCHI (1986)	8 hommes et femmes H.T.	73 \pm 3 ans	Randomisée, placebo/supplément calcique.	2 g x 8 semaines	Chute P.A.S. de 24 mmHg. Chute P.A.D. de 15 mmHg.
BELIZAN (1991)	1 194 femmes enceintes de 20 semaines	23,7 \pm 5,5 ans	Randomisée, multicentrique, en double aveugle placebo/supplément calcique.	2 g x 15 semaines (de la 20 ^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement)	Chute incidence de l'H.T.A.
REPKE (1989)	34 femmes enceintes de 24 semaines	17 à 30 ans	Randomisée, en double aveugle, placebo/supplément calcique.	1,5 g x 12 semaines (de la 24 ^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement)	Chute incidence de l'H.T.A.

N.T. = normotendus

H.T. = hypertendus

P.A.S. = P.A. systolique

P.A.D. = P.A. diastolique

Comme l'ont mis en évidence les enquêtes épidémiologiques (cf. p. 53), les sujets de race noire sélectionnés ont rapporté des antécédents familiaux d'H.T.A. beaucoup plus fréquemment que les sujets de race blanche (71 %/33 %).

Par contre, quelle que soit la race, la consommation calcique quotidienne des sujets, déterminée par un questionnaire de fréquence de consommation était inférieure à 1 g.

L'absence de différence entre les races peut être due à la méthode de détermination utilisée.

Les sujets sélectionnés ont été divisés en 2 groupes ; l'un recevant un supplément calcique (1,5 g/j de calcium élémentaire sous forme de carbonate de calcium), l'autre recevant un placebo (comprimés de même aspect que le supplément calcique et constitués de méthylcellulose et d'amidon de blé) pendant 12 semaines.

L'étude était réalisée en double aveugle ; ni les patients, ni les personnes chargées du recrutement des données au cours de l'étude ne connaissaient la composition des tablettes reçues par tel ou tel patient (placebo ou calcium).

L'étude des valeurs moyennes des variables physiologiques de base révèle que les 2 groupes avaient des caractéristiques voisines sauf en ce qui concerne l'âge ("le groupe placebo blanc" était plus âgé que les autres groupes), la concentration sérique en calcium totale ("le groupe placebo noir" présentait une calcémie plus élevée que "le groupe placebo blanc"), la calciurie (les sujets de race blanche présentaient une calciurie plus élevée que "le groupe supplémenté noir") et la phosphaturie (les sujets de race blanche présentaient une phosphaturie plus élevée que "le groupe placebo noir").

Enfin, la moyenne des apports alimentaires quotidiens pour les différents aliments étudiés était équivalente pour les 4 groupes sauf la consommation d'alcool ("le groupe placebo blanc" consommait plus d'alcool que les autres groupes).

En ce qui concerne le suivi du traitement, 89 % des sujets (soit 67 sujets/75) ont pris 80 % des comprimés, 9 % (soit 7 sujets) en ont pris 61 à 70 % et 1 seul sujet en a pris 59 %.

Les P.A. ont été mesurées toutes les 2 semaines en positions assise et couchée.

Au cours du traitement, des différences de P.A. apparaissent entre les groupes témoins (groupes placebo) et les groupes supplémentés en calcium ; les groupes supplémentés présentent des P.A. systoliques et diastoliques significativement plus faibles que les groupes témoins.

Il n'existe aucune différence raciale ; lorsque ce facteur n'est pas pris en compte, les différences de P.A. entre les groupes placebo et supplémenté persistent (cf **Figure 13**).

De même, les P.A. moyennes (P.A. systolique + 2 P.A. diastoliques/3) sont plus faibles dans le groupe supplémenté en calcium que dans le groupe placebo (cf **Figure 14**). Les différences sont faibles (2 à 3 mmHg) mais significatives.

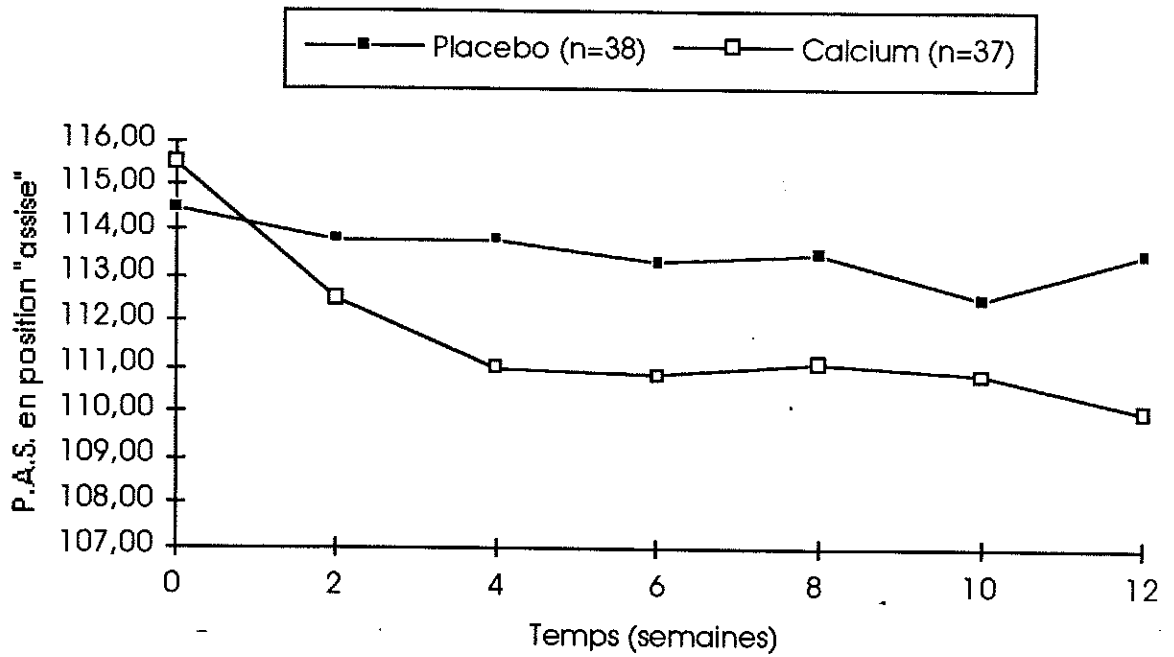


Figure 13
Evolution de la P.A. systolique (P.A.S.) "assise" dans les groupes placebo et supplémenté en calcium au cours de l'étude.
(d'après LYLE, 1987)

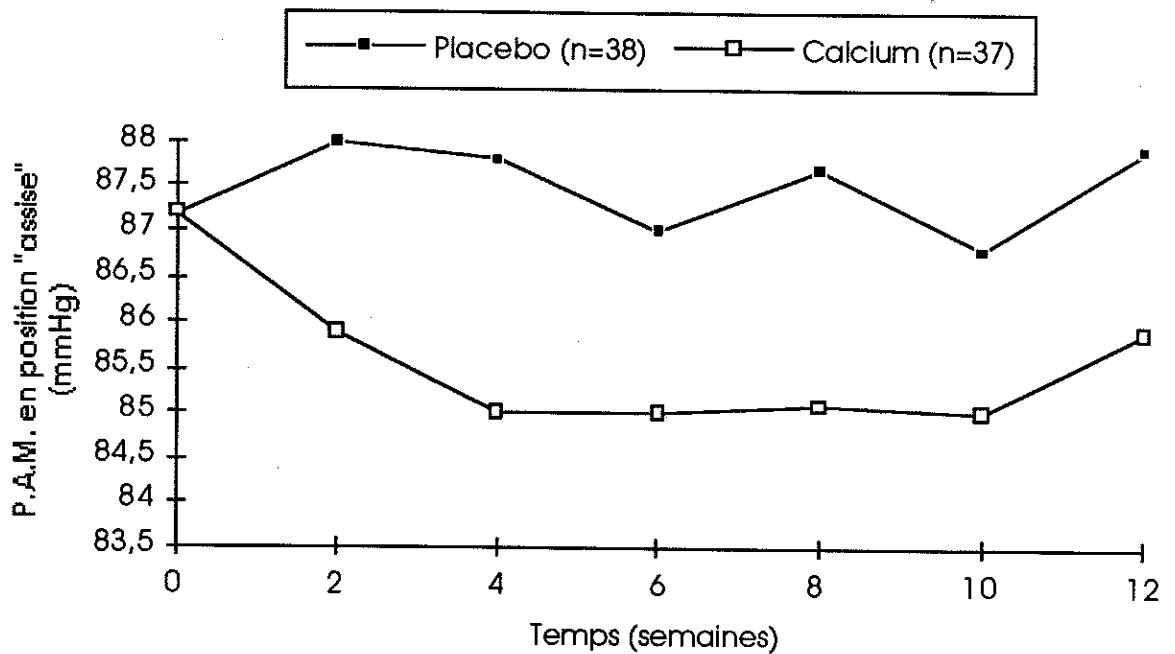


Figure 14
Evolution de la P.A. moyenne "assise" (P.A.M.) dans les groupes placebo et supplémenté en calcium au cours de l'étude.
(d'après LYLE, 1987)

Cette expérience démontre qu'une supplémentation calcique alimentaire de 1,5 g/j induit une réduction modeste mais significative des P.A. systoliques et diastoliques chez des sujets normotendus, sans différence de réponse entre les races.

2.1.2 - 2° expérience

Dans une seconde étude randomisée, en double aveugle, placebo contre supplément calcique, 57 jeunes sujets normotendus ont été répartis en 2 groupes ; l'un recevant 1 g de Ca/j (15 hommes + 15 femmes), l'autre recevant un placebo (13 hommes + 14 femmes). Au cours des 22 semaines de traitement, les P.A. ont été mesurées régulièrement.

Le groupe supplémenté en calcium a présenté une réduction significative de P.A. diastolique de 5,6 % pour les femmes et 9 % pour les hommes. Cet effet hypotenseur s'est stabilisé après 9 semaines pour les femmes et seulement 5 semaines pour les hommes.

Ainsi, au cours de cette expérience et contrairement à la précédente, l'effet hypotenseur du calcium alimentaire est limité à la P.A. diastolique. De plus, il apparaît une précision supplémentaire; les hommes semblent plus sensibles au calcium que les femmes (*BELIZAN, 1983*).

2.2 - Supplémentation calcique chez l'adulte hypertendu

2.2.1 - 1° expérience

Un groupe de chercheurs (*MC. CARRON, 1985 (1)*) a réalisé une étude de supplémentation calcique chez des sujets présentant une H.T.A. modérée à moyenne et chez un groupe témoin normotendu.

L'H.T.A. fut antérieurement définie comme une P.A. moyenne de 105 mmHg ou plus, ce qui a permis d'inclure des sujets ayant une H.T.A. systolique, diastolique ou les 2.

Les sujets normotendus devaient avoir une P.A. moyenne régulièrement inférieure à 105 mmHg.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : obésité (poids > de 50 % ou plus au poids conseillé en fonction de la taille) - grossesse - incapacité mentale - consommation de drogue ou d'alcool - maladies cardiovasculaires récentes ou antécédents - H.T.A. secondaires - pathologies rénales (insuffisance rénale, calculs pendant les 10 dernières années) - toutes les pathologies susceptibles de modifier le métabolisme calcique (ostéoporose - fractures osseuses récentes - ulcères en évolution

problèmes parathyroïdiens - inflammations...) et la prise de médicaments connus pour changer la balance calcique (diurétiques thiazidiques, stéroïdes, isoniazide, phénitoïne...).

(REMARQUE: Les critères d'exclusion varient peu d'une expérience à l'autre).

La prise de médicaments antihypertenseurs, de vitamines et de suppléments minéraux devait être stoppée au moins un mois avant le début de l'enquête.

Ainsi, 48 hypertendus (H.T.) et 32 normotendus (N.T.) hommes et femmes de 21 à 70 ans ont été sélectionnés pour participer à cette étude randomisée, en double aveugle, placebo contre supplément calcique et croisée.

Le groupe H.T. était en moyenne légèrement plus âgé que le groupe N.T. ($51,8 \pm 12,8$ / $47,7 \pm 10,7$ ans) et malgré des tailles voisines, les H.T. avaient un poids moyen significativement plus élevé que les N.T. (hommes = $84,3 \pm 10,9$ / $72,8 \pm 8,0$ kg ; femmes = $72,5 \pm 14,3$ / $61,7 \pm 9,7$ kg).

L'alimentation des participants contrôlée tout au long de l'expérience ne montrait aucune différence significative entre les sujets H.T. et N.T. Par contre, l'apport calcique quotidien des femmes H.T. était de 21 % plus faible que celui des femmes N.T.

Au cours de l'étude, aucun changement significatif n'a été observé au niveau de la consommation des différents nutriments et du poids corporel moyen.

Pendant 22 semaines, durée de l'expérience, les sujets ont été soumis à l'un des 2 régimes suivants :

Régime n° 1 : 1° phase = 8 semaines sous placebo.
2° phase = 8 semaines de supplémentation calcique.

Régime n° 2 : 1° phase = 8 semaines de supplémentation calcique.
2° phase = 8 semaines sous placebo.

Ces 2 phases étaient entrecoupées d'une phase dite de repos de 4 semaines sous placebo.

Le supplément calcique était de 1 g/j de calcium élémentaire sous forme de carbonate ou de citrate de calcium, pris le soir au coucher.

Le placebo était constitué de comprimés de cellulose d'aspect identique aux comprimés de calcium.

Les P.A. ont été mesurées toutes les 2 semaines, 5 minutes après allongement et après 2 minutes de station debout. Une réduction de 10 mmHg était considérée comme une réponse positive à la supplémentation calcique.

Afin d'exclure la possibilité de persistance de l'effet de la supplémentation calcique pendant la 2° phase du régime n° 2, les P.A. des sujets supplémentés en calcium en phase 1 (régime n° 2) ont été comparées, après la phase dite de "repos", aux P.A. initiales (P.A. avant la

supplémentation). Aucune différence n'a été notée. Par conséquent, les P.A. des sujets supplémentés ont pu être comparées à celles des sujets sous placebo sans tenir compte de l'ordre d'administration du calcium et du placebo.

Après la phase placebo (phase 1 ou 2 selon le régime), les P.A. étaient identiques aux P.A. initiales. Par contre, après la phase de supplémentation calcique, on observait une réduction significative de la P.A. systolique moyenne en position couchée (chute de $3,8 \pm 1,4$ mmHg) et debout (chute de $5,6 \pm 2,1$ mmHg) et de la P.A. diastolique en position debout (chute de 2,3 mmHg en moyenne) dans le groupe de sujets H.T. Chez les sujets N.T., on observait seulement une réduction de la P.A. diastolique moyenne en position couchée (chute de 3,3 mmHg en moyenne) après 8 semaines de supplémentation calcique. Les H.T. sont donc plus sensibles à une supplémentation calcique que les normotendus.

L'effet hypotenseur du calcium est fonction du temps (cf. **Figure 15**). Les changements de P.A. après 2, 4 et 6 semaines de supplémentations sont très faibles. La réduction est progressive et continue. Elle devient significative entre les 6^e et 8^e semaines de régime pour être maximale à la 8^e semaine.

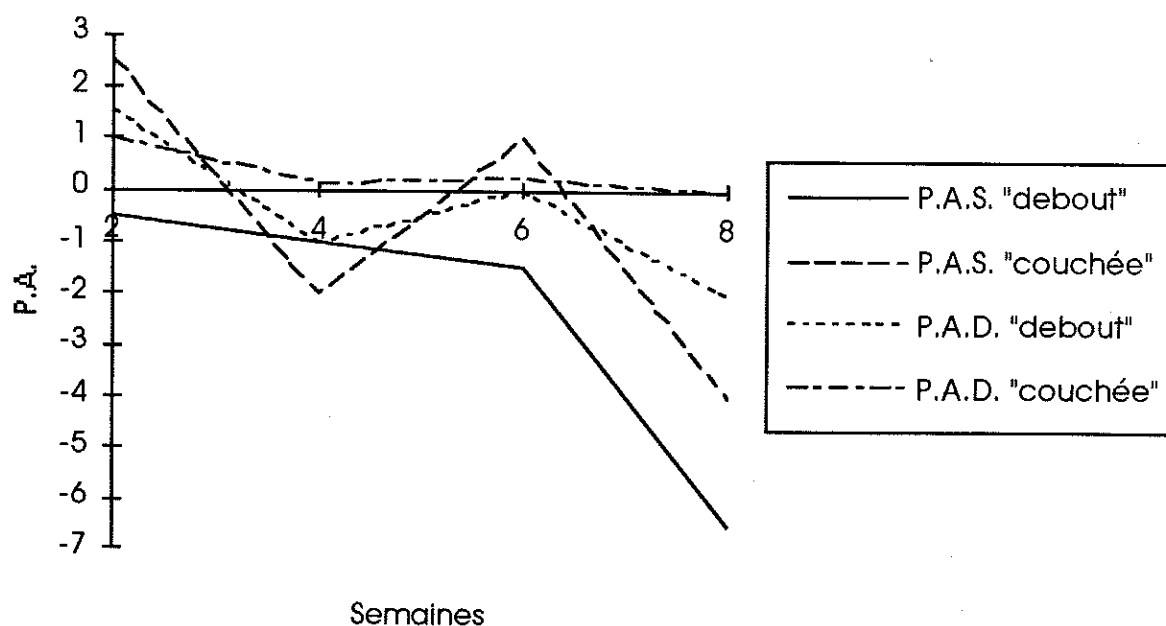


Figure 15 (d'après MC. CARRON, 1985 (1))
Variations moyennes des P.A. systoliques (P.A.S.) et diastoliques (P.A.D.) en positions couchée et debout en fonction du temps chez 48 sujets hypertendus supplémentés en calcium.

On a vu que toute réduction de P.A. d'au moins 10 mmHg était considérée comme une réponse positive à la supplémentation calcique ; 44 % des H.T. contre 19 % des N.T. ont répondu positivement (cf. Figure 16).

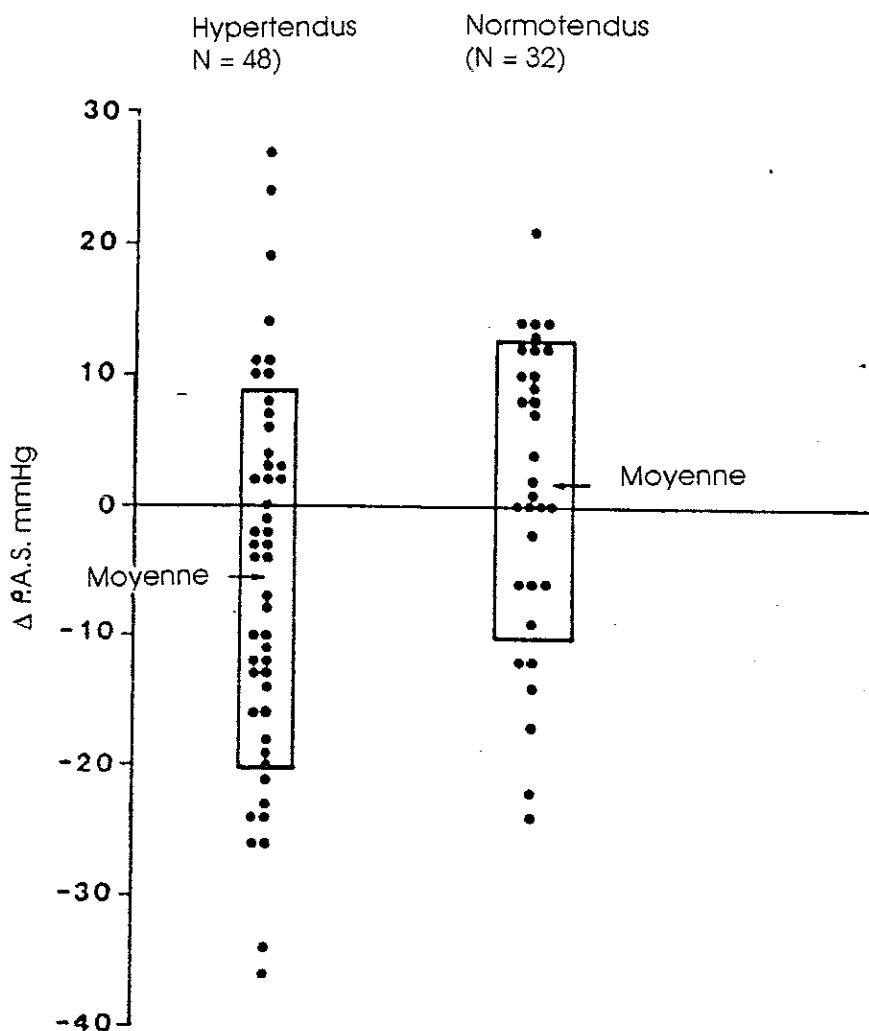


Figure 16
Distribution des variations de P.A. systolique ($\Delta P.A.S.$) dans un groupe de sujets hypertendus et normotendus après 8 semaines de supplémentation calcique (d'après MC. CARRON, 1985 ⁽¹⁾)

Enfin, l'objectif de toute thérapeutique antihypertensive étant de restaurer une P.A. normale ; 25 % des H.T. ont atteint une P.A. systolique normale (inférieure à 140 mmHg) ; 23 % ont atteint une P.A. diastolique normale (inférieure à 90 mmHg) et 13 % ont atteint ce double objectif grâce aux 8 semaines de supplémentation calcique.

Cette expérience prouve d'une part, que l'effet hypotenseur du calcium alimentaire est plus important chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus et, d'autre part, qu'un apport calcique alimentaire élevé de façon prolongée peut normaliser la P.A. chez certains hypertendus.

Bien qu'il existe des variations interindividuelles, il semble qu'au moins 8 semaines de supplémentation soient nécessaires pour induire une réduction significative de la P.A.

2.2.2 - 2^e expérience

Au cours d'une étude randomisée en double aveugle, placebo contre supplément calcique, réalisée chez de jeunes sujets atteints d'H.T.A. moyenne ($140 < \text{P.A. systolique} < 160$ et/ou $90 < \text{P.A. diastolique} < 95$ mmHg), une corrélation a été mise en évidence entre l'effet hypotenseur du calcium alimentaire et, la calcémie, la concentration sérique de la parathormone, et le poids des sujets (GROBBEE, 1986).

90 sujets de 19 à 26 ans ayant au minimum 3 relevés de P.A. systolique de 140 mmHg et/ou de P.A. diastolique de 90 mmHg ou plus, ont été sélectionnés pour participer à cette enquête.

Ces patients ont été subdivisés en 2 groupes ; l'un recevant un supplément calcique de 1 g/j de calcium élémentaire (sous forme de citrate de calcium), l'autre recevant un placebo (groupe témoin) pendant 12 semaines.

Les P.A. ont été mesurées régulièrement au cours de l'étude.

Dans le groupe supplémenté en calcium, la P.A. diastolique moyenne était réduite de $3,1 \pm 1,7$ mmHg après 6 semaines de régime et de $2,4 \pm 1,9$ mmHg après 12 semaines de régime, par rapport à la P.A. diastolique moyenne initiale.

Par contre, la P.A. systolique moyenne était peu modifiée par la supplémentation calcique.

Dans le groupe témoin, les variations de P.A. observées n'étaient pas significatives.

L'analyse des variations de P.A. en fonction de la calcémie initiale a montré que l'effet antihypertenseur du calcium était plus important chez les sujets ayant initialement une concentration sérique en calcium total initiale plus faible que la moyenne du groupe ($M = 2,37$ mmol/l).

Dans ce sous-groupe, les réductions de P.A. diastoliques après 6 et 12 semaines de supplémentation étaient respectivement de 6,5 et 4,8 mmHg alors que les variations de P.A. n'étaient pas aussi élevées dans le sous-groupe de calcémie initiale supérieure à la moyenne (cf. **Figure 17**, page suivante).

REMARQUE: Les différences de P.A. sont toujours déterminées par rapport aux P.A. du groupe placebo.

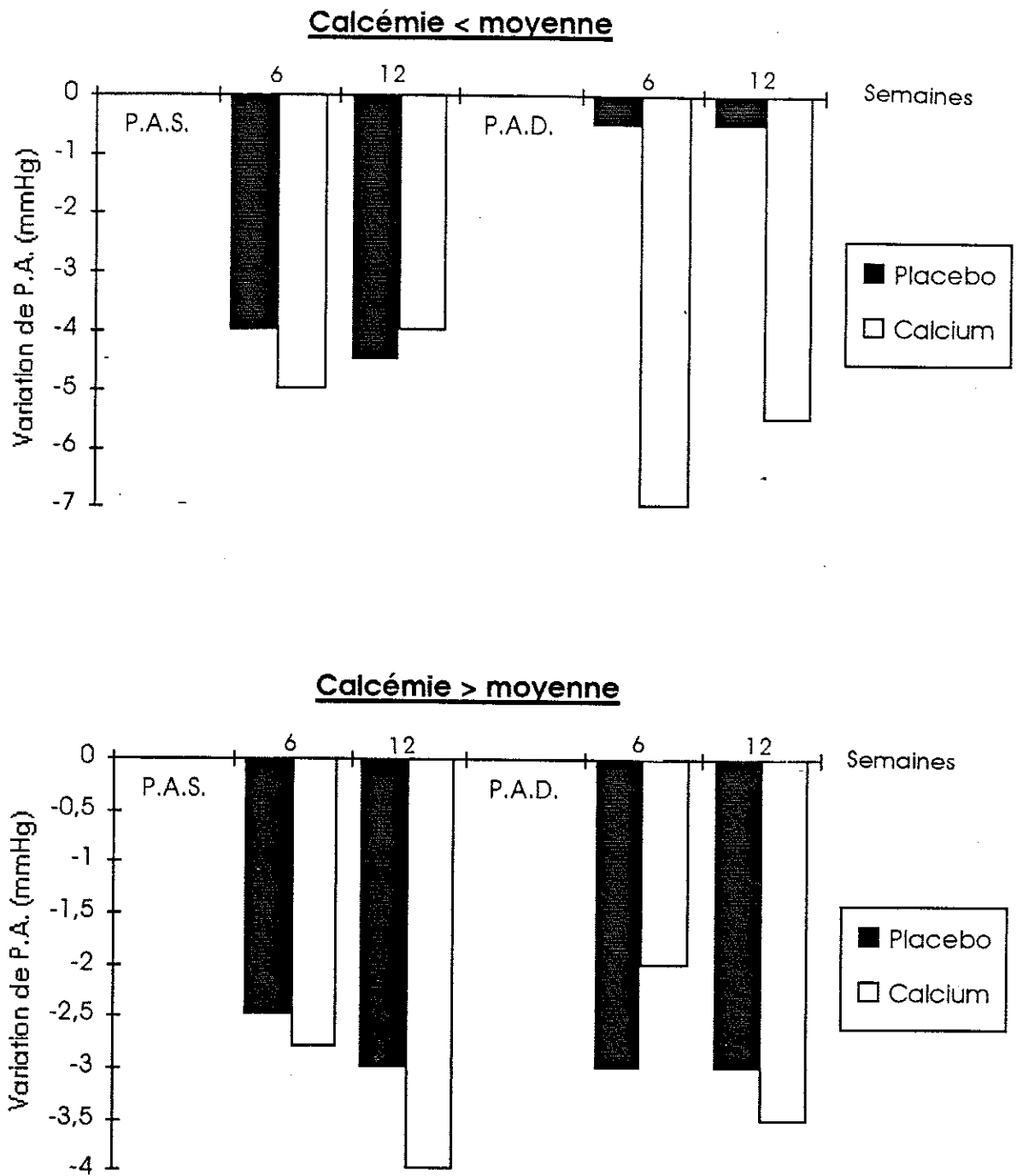


Figure 17
Variations moyennes de P.A. systoliques (P.A.S.) et diastoliques (P.A.D.) dans les groupes placebo et supplémentés en calcium ayant une calcémie inférieure à la moyenne (fig. du haut) et supérieure à la moyenne (fig. du bas)
(d'après GROBBEE, 1986)

Les résultats ont également été analysés en fonction de la concentration plasmatique initiale de la parathormone ([P.T.H.]s). Cette étude a montré que l'effet antihypertenseur du calcium alimentaire était limité aux sujets ayant initialement une [P.T.H.]s supérieure à la moyenne (M 2,32 picomol/l) du groupe. Chez ces sujets, les réductions de P.A. diastoliques après 6 et 12 semaines de supplémentation étaient respectivement de 6,1 et 5,4 mmHg (toujours par rapport au groupe témoin). Par contre, aucune réduction significative de P.A. n'apparaissait dans le sous-groupe supplémenté ayant initialement une [P.T.H.]s inférieure à la moyenne (cf. **Figure 18**, page suivante).

Enfin, les sujets hypertendus ont été séparés en fonction de leur poids corporel moyen. Dans ce cas, les réductions de P.A. diastoliques étaient significatives seulement dans le sous-groupe de poids corporel moyen supérieur à la moyenne (M = 78,4 kg) (cf. **Figure 19**, page 70). On observait également un effet hypotenseur significatif du calcium sur la P.A. systolique moyenne. Après 6 et 12 semaines de supplémentation calcique, les réductions étaient respectivement de 3,1 et 6,5 mmHg pour la P.A. diastolique moyenne et de 5,3 et 1,9 mmHg pour la P.A. systolique moyenne, dans le sous-groupe ayant un poids corporel initial supérieur à la moyenne.

Ces résultats confirment l'effet hypotenseur du calcium alimentaire chez l'hypertendu. Cependant, contrairement à la 1^o expérience, cette action antihypertensive est limitée à la P.A. diastolique. Il apparaît également que les sujets hypertendus ayant un surpoids et/ou une calcémie faible et/ou une concentration sérique en parathormone élevée avant la supplémentation (par rapport aux moyennes respectives du groupe étudié) sont plus sensibles à un apport calcique élevé que les autres. En effet, l'effet hypotenseur du calcium est plus important dans ce sous-groupe.

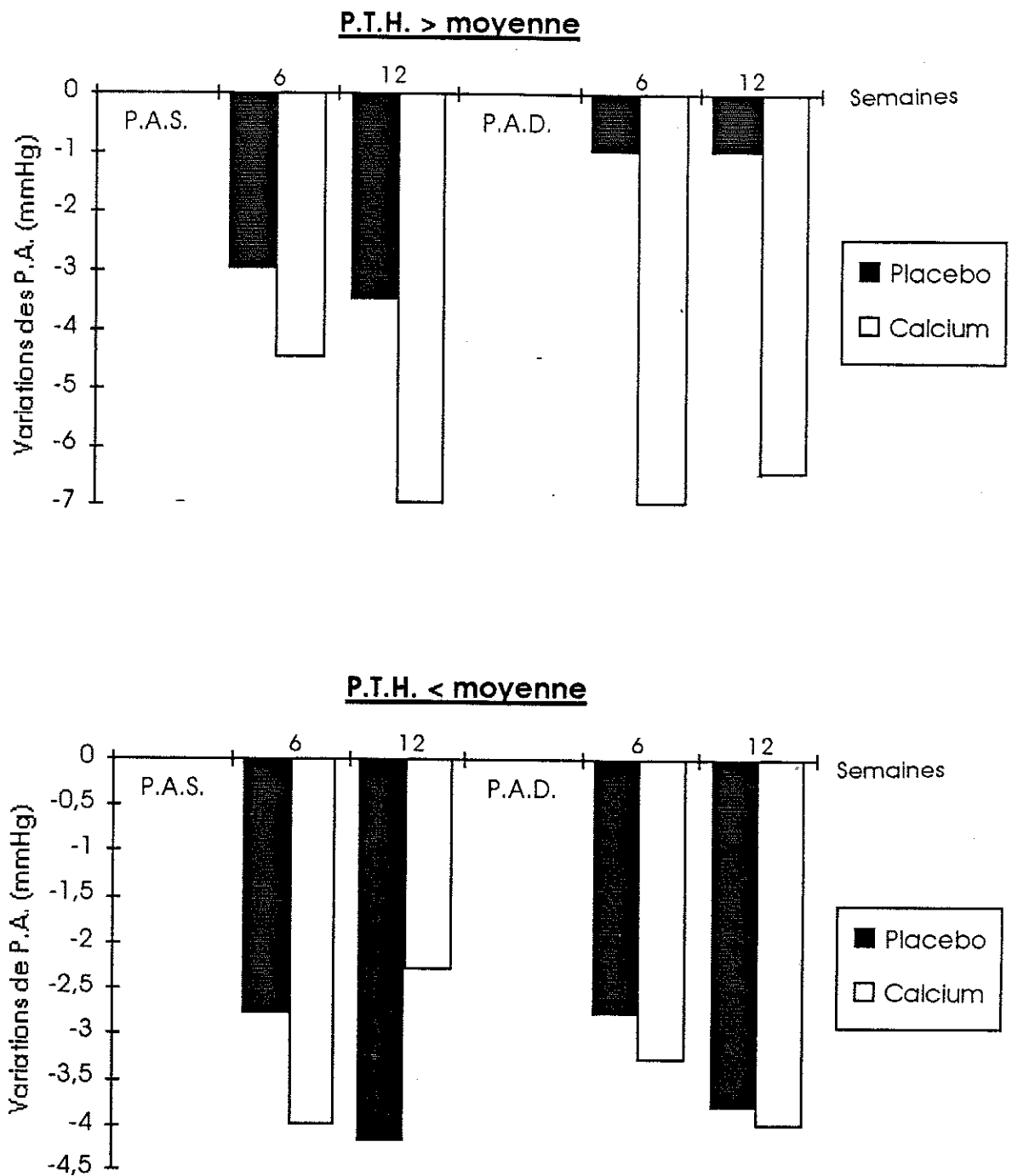


Figure 18
Variations moyennes des P.A. systoliques (P.A.S.) et diastoliques (P.A.D.) moyennes dans les groupes placebo et supplémentés en calcium ayant une concentration en P.T.H. plasmatique supérieure à la moyenne (fig. du haut) et inférieure à la moyenne (fig. du bas).
(d'après GROBBEE, 1986)

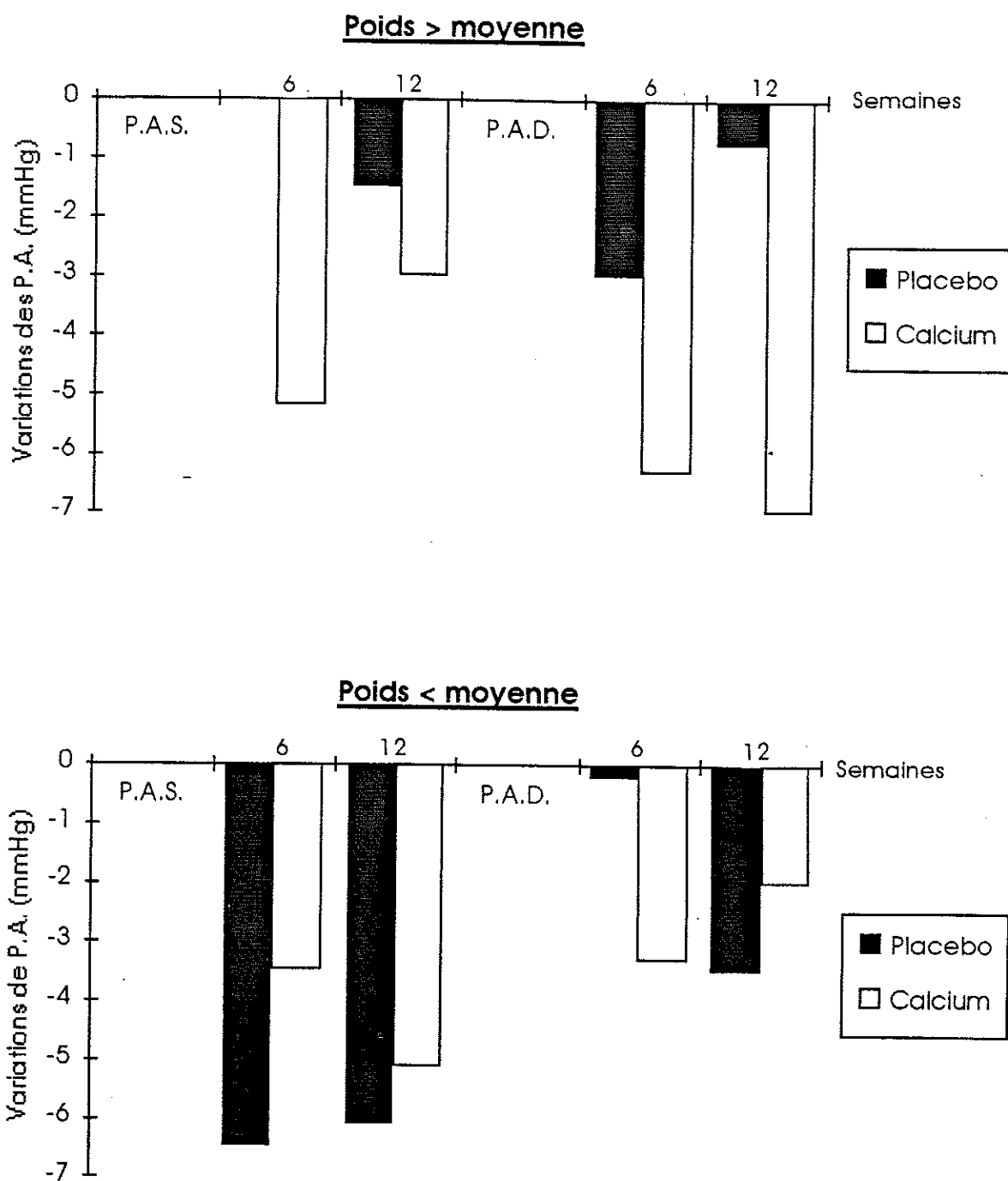


Figure 19
Variations moyennes des P.A. systoliques (P.A.S.) et diastoliques (P.A.D.) des groupes placebo et supplémentés en calcium ayant un poids supérieur à la moyenne (fig. du haut) et inférieur à la moyenne (fig. du bas).
(d'après GROBBEE, 1986)

2.2.3 - 3° expérience

Une étude randomisée en double aveugle, placebo contre supplément calcique a été réalisée sur 18 patients (11 hommes et 7 femmes de 43 ± 9 ans) atteints d'H.T.A. essentielle (P.A. diastolique comprise entre 90 et 105 mmHg) (STRAZZULLO, 1986).

L'étude comprenait 2 périodes de 15 semaines sous placebo ou supplément calcique (1 g/j) précédées d'une semaine de surveillance des patients et entrecoupées d'une période dite "de repos" de 12 semaines sous placebo.

Les P.A. en positions assise et debout étaient mesurées régulièrement au cours des 4 phases.

De plus, une collecte des urines des 24 h a été réalisée au départ et à la fin de chaque période afin de déterminer les concentrations urinaires en calcium, Na, K, PO_4 , et créatinine. Par la même occasion, une prise de sang a permis de mesurer les concentrations sériques en calcium total et ionisé, PO_4 , créatinine, aldostérone et l'activité rénine plasmatique.

C'est seulement à la fin de la supplémentation calcique que la P.A.S. et seulement la P.A.S. "debout", a subi une variation et était significativement plus faible qu'au cours de la phase placebo ($138,9 \pm 3,9$ mmHg / $147,5 \pm 3,1$ mmHg) et de la phase de surveillance ($138,9 \pm 3,9$ / $145,9 \pm 3,3$ mmHg) (cf. **Figure 20**, page suivante).

Au cours de cette expérience, une corrélation variation de P.A. - calciurie initiale a été mise en évidence ; les réductions de P.A. au cours de la période de supplémentation étaient inversement reliées à la concentration en calcium urinaire mesurée à la période de surveillance (= calciurie initiale).

En effet, la **Figure 21** (page) montre que la réduction de P.A. (réduction = variation négative sur la figure), induite par le supplément calcique est d'autant plus importante que la calciurie initiale est élevée.

C'est ainsi qu'un sous-groupe de 6 sujets ayant une calciurie initiale supérieure à la moyenne (moyenne mesurée préalablement sur un échantillon de population sain) présentait une réduction de P.A.S. significativement plus élevée que les autres patients lors de la supplémentation calcique (cf **tableau 7**, page 73).

Il présentait également une réduction appréciable des P.A.S. "assis", P.A.D. "debout et assis" par rapport aux sujets ayant une calciurie inférieure à la moyenne. L'évolution de la calciurie au cours de la supplémentation calcique n'a pas été mesurée, précisément pour ce sous-groupe ; cependant on peut penser qu'il existait une élévation car la calciurie moyenne pour le groupe supplémenté était majorée en cours d'étude ($6,40 \pm 0,47$ / $5,57 \pm 0,53$ mmol/24 h).

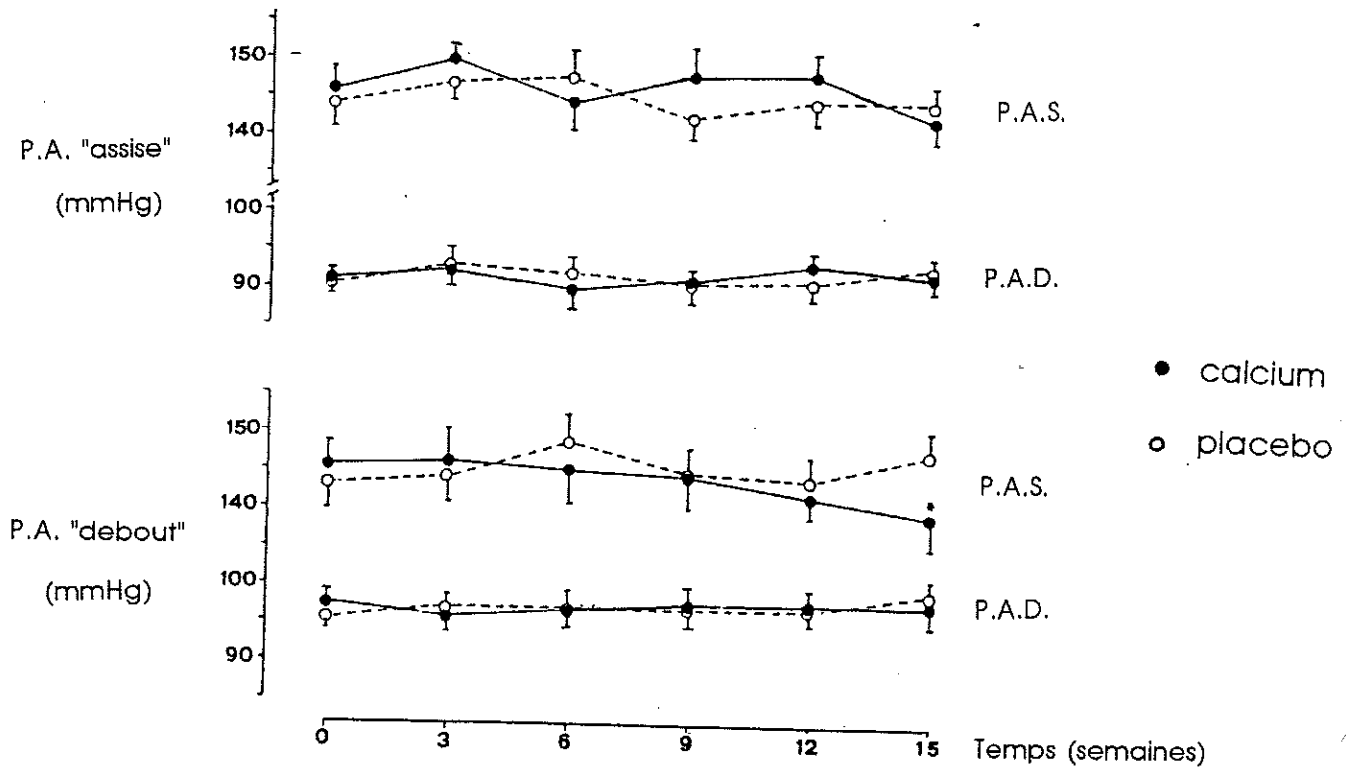


Figure 20
Evolution des P.A. systoliques (P.A.S.) et diastoliques (P.A.D.) moyennes mesurées en positions assise et debout au cours d'une supplémentation calcique ou d'un traitement par placebo chez des patients atteints d'H.T.A. essentielle (d'après STRAZZULLO, 1986).
(L'astérisque indique une différence significative de P.A. entre les 2 groupes de sujets).

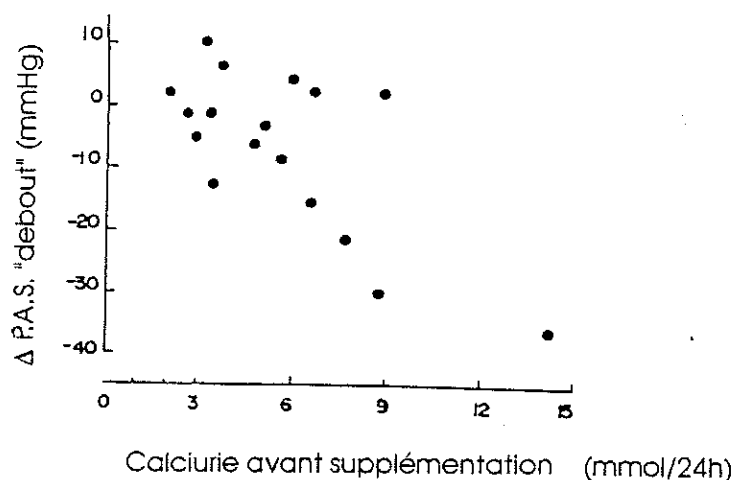


Figure 21
Variations de pression artérielle systolique (Δ P.A.S.) en fonction de la calciurie des 24 h chez des sujets hypertendus supplémentés en calcium. (d'après STRAZZULLO, 1986).

	Sujets HCaU (n = 6)	Sujets NCaU (n = 11)
P.A.S. debout	- 16,6 ± 6,5	- 1,7 ± 2,0
assis	- 10,7 ± 3,9	- 1,9 ± 2,9
P.A.D. debout	- 8,0 ± 5,5	+ 2,2 ± 3
assis	- 5,5 ± 4,6	+ 2,3 ± 3,0

Tableau 7
Variations (en mm de Hg) des P.A. systoliques (Δ P.A.S.) et diastoliques (Δ P.A.D.) prises en positions assise et debout chez des sujets hypertendus "hypercalciuriques" (HCaU) et "normocalciuriques" (NCaU) supplémentés en Ca (d'après STRAZZULLO, 1986).

En conclusion, une supplémentation calcique de 15 semaines n'est pas associée à un effet cliniquement impressionnant sur l'H.T.A. Cependant, dans un sous-groupe de sujets caractérisés par une calciurie initiale élevée, cette supplémentation a un effet hypotenseur significatif.

Sachant qu'une majorité d'hypertendus présente une calciurie relativement élevée par rapport à celle des normotendus (GENNARI, 1986), une majorité d'hypertendus seraient donc sensibles à un apport calcique élevé.

N.B. : les variations de P.A. représentent les différences entre les P.A. des sujets supplémentés en calcium et des sujets sous placebo.

2.2.4 - 4° expérience

Au cours d'une expérience de supplémentation calcique (2 g/j), des chercheurs se sont intéressés aux caractéristiques susceptibles de prédire une plus grande sensibilité des sujets hypertendus à l'action hypotensive du calcium. Ils ont notamment étudié la calcémie ionisée, l'activité rénine plasmatique (A.R.P.) et la sensibilité au sodium des sujets sélectionnés (RESNICK, 1990 (1)).

D'une part, il existe une corrélation étroite entre l'effet hypotenseur du calcium et la concentration sérique en calcium ionisé basale (avant supplémentation). La **Figure 22** montre les variations de P.A. diastolique (P.A. finale - P.A. basale) induites par un apport calcique élevé de façon prolongée (6 mois) en fonction des calcémies ionisées initiales ; plus cette concentration est faible, plus la réduction de P.A. observée est importante. Les sujets hypertendus présentant une faible calcémie ionisée basale sont donc plus sensibles à l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique au long cours.

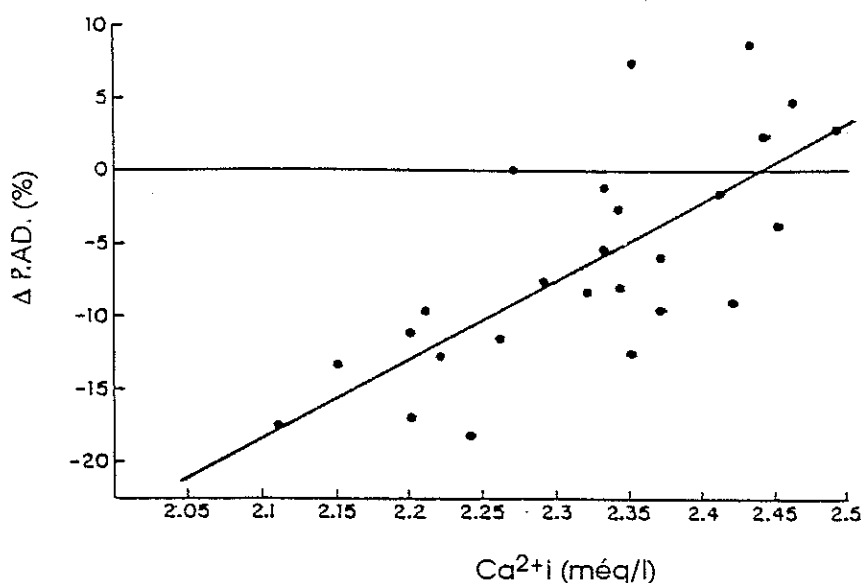


Figure 22 (d'après RESNICK, 1990 (1))
Variations de la P.A. diastolique (Δ P.A.D.) induites par une supplémentation calcique (2 g/j) au long cours en fonction de la calcémie ionisée initiale (Ca^{2+}_i) chez des sujets hypertendus.
(* Δ P.A. = P.A. finale - P.A. initiale)

D'autre part, il existe une corrélation entre l'activité rénine plasmatique basale (avant supplémentation) des patients hypertendus et l'effet hypotenseur du calcium.

La **Figure 23** montre les variations de la P.A. diastolique, (P.A. finale - P.A. initiale) induites par une supplémentation calcique au long cours en fonction de l'activité rénine plasmatique basale des sujets ; la réduction de P.A. observée est d'autant plus significative que l'activité rénine plasmatique initiale est plus faible. Inversement, l'H.T.A. de sujets caractérisés par une forte activité rénine plasmatique (supérieure à 3 ng/ml/h) est exacerbée par la supplémentation calcique.

Cette corrélation activité rénine plasmatique - effet du calcium sur la P.A. a été mise en évidence au cours de l'H.T.A. expérimentale par les mêmes chercheurs ; les rats hypertendus à faible activité rénine plasmatique développent une réponse hypotensive face à un supplément calcique, et les rats hypertendus à forte activité rénine plasmatique développent au contraire une réponse pressive face à cette même supplémentation (cf p. 58 et p. 61).

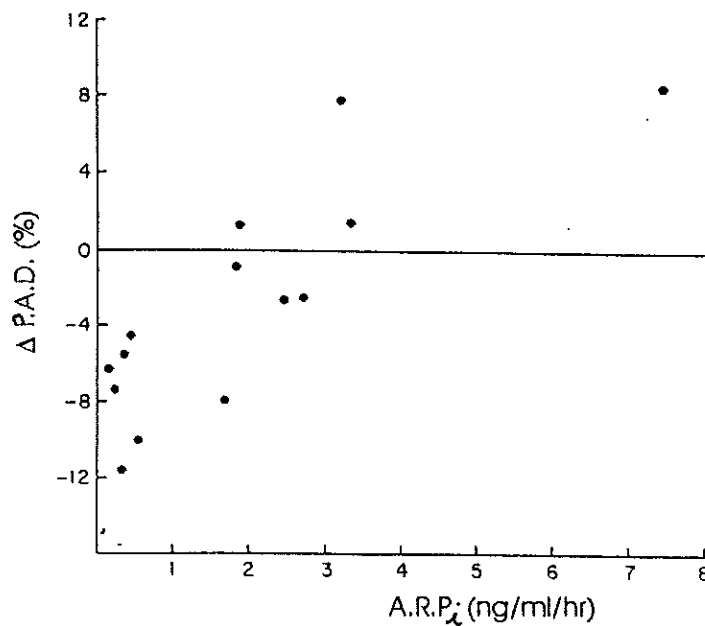


Figure 23 (d'après RESNICK, 1990 (1))

Variations de la P.A. diastolique (Δ P.A.D.) induites par une supplémentation calcique (2 g/l) au long cours en fonction de l'activité rénine plasmatique initiale (A.R.P.i) chez des sujets hypertendus.

(* Δ P.A. = P.A. finale - P.A. initiale)

Il faut préciser que les hypertendus à faible activité rénine plasmatique sont généralement des sujets "sensibles au sel" (RESNICK, 1990 (2)), c'est-à-dire des sujets dont la P.A. s'élève lors d'apports sodés alimentaires importants. (Cette H.T.A. est due en partie à une altération de la capacité rénale à excréter une charge sodée (ZEMEL MB, 1988 (1)). (cf. p. 55).

La sensibilité au sodium touche 50 % des hypertendus (FOURNIER, 1992) et est particulièrement fréquente chez les personnes âgées et la population de race noire (ZEMEL MB., 1988 (1) (2)).

Au cours de l'expérience vue précédemment, RESNICK a donc étudié l'influence de la "sensibilité au sodium" sur l'effet hypotenseur du calcium alimentaire.

Il a alors démontré que seuls les hypertendus "sensibles au sodium" développent une réponse hypotensive face à une supplémentation calcique (cf. **Figure 24**). En effet, chez les hypertendus "insensibles au sodium" (pas de variation de P.A. lors d'une charge sodée), la P.A. s'élève lorsque l'apport calcique est majoré.

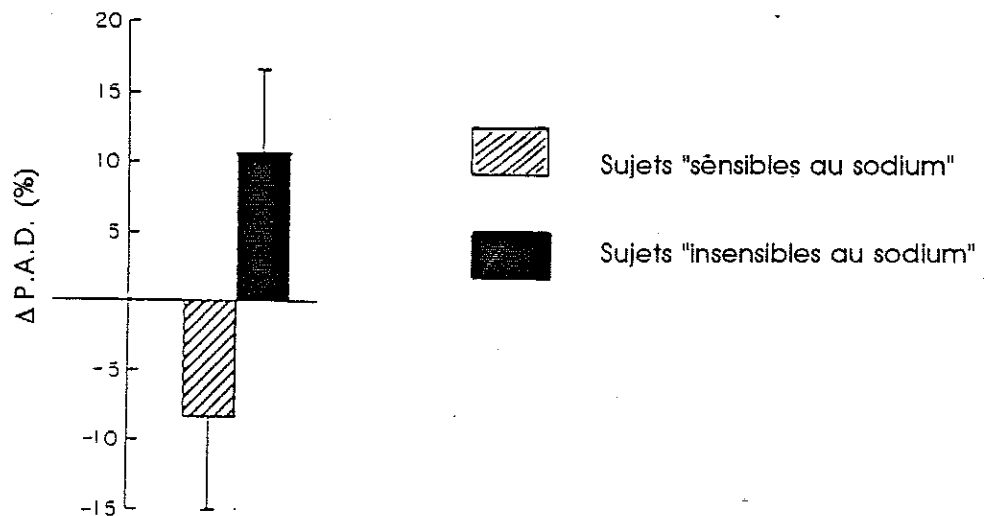


Figure 24 (d'après RESNICK, 1990 (2))

Variation de la P.A. diastolique moyenne (Δ P.A.D.) induite par une supplémentation calcique dans deux groupes de sujets hypertendus, l'un "sensible au sodium", l'autre "insensible au sodium".

(* Δ P.A. = P.A. finale - P.A. initiale)

Enfin, il faut préciser que les mêmes auteurs (RESNICK, 1987 et 1990 (2)) ont remarqué que les sujets hypertendus à faible activité rénine plasmatique et/ou "sensibles au sodium" sont généralement caractérisés par des signes de carence en calcium ; concentrations sériques en calcium ionisé et en calcitonine faibles, concentrations sériques en parathormone et en $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ élevées (par rapport à la moyenne du groupe hypertendu sélectionné).

Ce profil métabolique du sujet hypertendu "sensible au calcium" a ensuite été confirmé par d'autres auteurs (SAITO, 1989).

Cette étude démontre que l'effet hypotenseur du calcium alimentaire est plus fréquemment rencontré chez les sujets hypertendus caractérisés par un profil métabolique de carence calcique ; c'est-à-dire les hypertendus à faible activité rénine plasmatique et/ou "sensibles au sel" et les sujets ayant une faible calcémie.

2.2.5 - 5° expérience = exemple d'une étude de supplémentation calcique n'ayant pas rapporté de réduction significative de P.A. chez l'hypertendu

Des sujets hypertendus d'un âge moyen de 50 ans (18 à 75 ans) atteints d'H.T.A. modérée ($88 < \text{P.A. diastolique} < 95 \text{ mmHg}$) et ayant un apport calcique insuffisant ($< 750 \text{ mg/j}$) ont été sélectionnés pour participer à une étude randomisée en double aveugle (BLOOMFIELD, 1986). Tout traitement médicamenteux devait être stoppé 2 semaines avant le début de l'expérience.

Les patients ont été divisés en 2 groupes ; l'un recevant un supplément calcique quotidien de 1,5 g de calcium élémentaire (sous forme de carbonate de calcium), l'autre recevant un placebo (groupe témoin).

L'âge moyen, les P.A. moyennes basales et la fréquence cardiaque étaient voisins pour les 2 groupes, de même que les apports alimentaires en calcium, sodium et potassium. On peut préciser que l'apport calcique quotidien était largement inférieur aux apports recommandés dans les 2 groupes quelle que soit la méthode de détermination (fréquence de consommation ou rappel des 24 h).

Les P.A. ont été mesurées régulièrement au cours des 4 semaines de régime.

La P.A. diastolique n'a subi aucune variation dans les 2 groupes.

La P.A. systolique moyenne des sujets supplémentés en calcium s'est élevée de 5,3 mmHg par rapport à celle du groupe témoin au cours des 2 premières semaines de traitement.

A la fin de l'expérience, le groupe supplémenté en calcium a été divisé en 2 sous-groupes en fonction des variations de P.A. observées. Cette subdivision a permis d'identifier 8 sujets dont la P.A. systolique s'était élevée et 7 sujets dont la P.A. était restée inchangée ou s'était abaissée au cours des 4 semaines de supplémentation. Les patients dont l'H.T.A. était aggravée par le calcium alimentaire étaient caractérisés par une calciurie initiale (avant supplémentation) et un apport sodé quotidien plus élevés que les autres sujets sélectionnés. Inversement, l'obésité, une calciurie initiale et un apport sodé quotidiens faibles étaient les seuls indicateurs d'une réduction de la P.A. sous l'influence de la supplémentation calcique.

Cette expérience est l'une des rares qui a mis en évidence une aggravation de l'H.T.A. (chez la majorité des sujets sélectionnés) lors d'une supplémentation calcique. Sachant que l'effet hypotenseur du calcium dépend du temps et nécessite au moins 8 semaines de régime (cf p. 68), on peut supposer que la durée de cette expérience était insuffisante pour démontrer un tel effet.

2.3 - Supplémentation calcique chez la personne âgée hypertendue

Dans les sociétés industrialisées, le vieillissement est accompagné d'une augmentation progressive de l'incidence et de la prévalence de l'H.T.A. et les personnes âgées sont caractérisées par un apport calcique quotidien particulièrement faible (ZEMEL MB., 1988 (1)). Il est donc intéressant de déterminer les effets d'une supplémentation calcique sur cette population à risque.

Des patients âgés de 73 ± 3 ans et atteints d'H.T.A. essentielle non compliquée ont participé à une étude de supplémentation calcique au long cours (TABUCHI, 1986). Tout traitement antihypertenseur ou autre devait être stoppé, au moins un mois avant le début de l'expérience qui fut conduite à l'hôpital.

Après 2 semaines sous placebo (10 g de lactose), les sujets placés sous un régime unique apportant 1 200 mg/j de sodium (restriction moyenne) et 40 mg/j de potassium ont tous reçu un supplément calcique de 2 g/j (sous forme de gluconate de calcium) pendant 8 semaines. Bien sûr, les tablettes de lactose et de calcium avaient le même aspect ; les patients ne savaient donc pas lesquelles ils prenaient.

Les P.A. ont été mesurées quotidiennement au cours des 10 semaines d'expérience ; leur évolution est présentée dans la **Figure 25**.

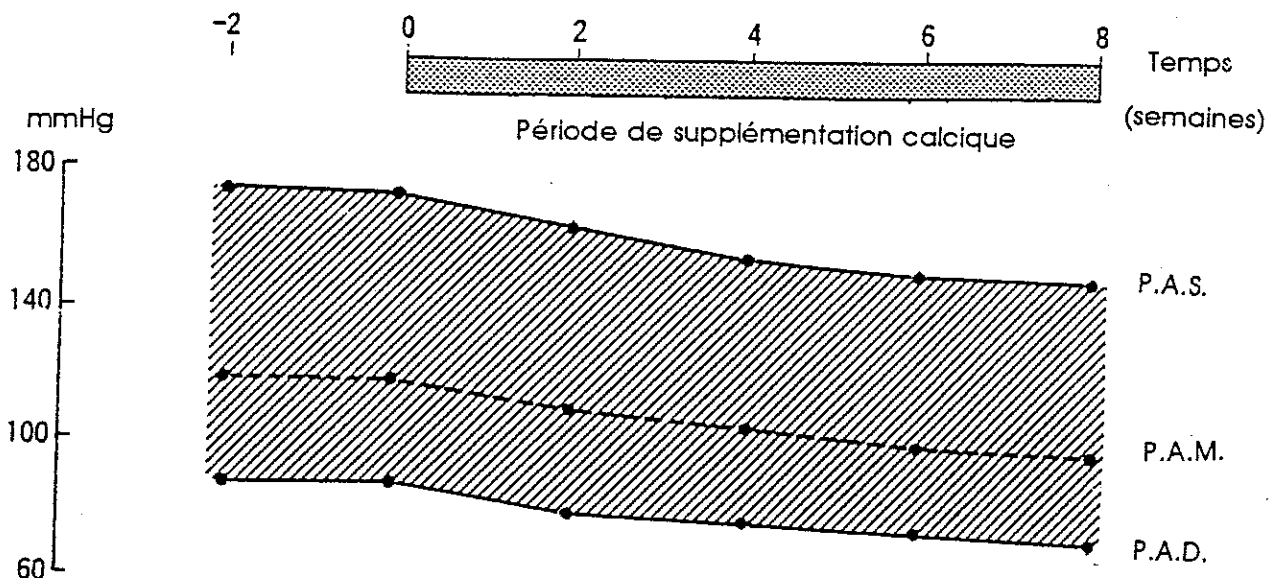


Figure 25 (d'après TABUCHI, 1986)
Evolution des P.A. systolique (P.A.S.), diastolique (P.A.D.) et moyenne (P.A.M.) dans un groupe de sujets hypertendus au cours d'une supplémentation calcique de 8 semaines.

Après seulement 2 semaines de supplémentation calcique, les P.A. systolique et diastolique moyennes étaient significativement réduites par rapport aux valeurs obtenues sous placebo (P.A. "témoins") et ont continué à s'abaisser tout au long de l'expérience. Après 8 semaines de supplémentation, les réductions étaient de 15 ± 3 mmHg et de 24 ± 4 mmHg respectivement pour les P.A. systolique et diastolique ce qui représente des variations beaucoup plus significatives que celles rapportées dans les expériences précédentes.

On peut préciser que ces sujets présentaient initialement une faible activité rénine plasmatique sans doute liée à leur âge (en effet, l'activité rénine plasmatique diminue avec l'âge, (MESSERLI, 1983)), une calcémie totale normale avec une faible calcémie ionisée (1,07 mmol/l en moyenne), et une concentration sérique en parathormone relativement élevée.

Les résultats de cette expérience confirment donc les observations faites au cours des études précédentes; les sujets hypertendus ayant une faible activité rénine plasmatique, une calcémie ionisée faible et une concentration sérique en parathormone élevée sont très sensibles à l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique. De plus, il apparaît que les réductions de P.A. observées sont d'autant plus significatives que l'H.T.A. est plus importante.

2.4 - Supplémentation calcique chez la femme enceinte

Les problèmes hypertensifs compliquent 8 à 10 % des grossesses (ZUSPAN, 1990) et la femme enceinte a généralement un apport calcique quotidien largement inférieur aux recommandations nutritionnelles (KNIGHT, 1992).

Il est donc intéressant d'étudier les effets d'une supplémentation calcique sur la P.A. au cours de la grossesse.

2.4.1 - 1^o expérience

Un groupe de chercheurs (BELIZAN, 1991) a réalisé une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle afin de connaître les effets d'un apport calcique élevé sur l'incidence des problèmes hypertensifs gestationnels (H.T.A. et pré-éclampsie : H.T.A. associée à une protéinurie $>$ à 300 mg/j (ZUSPAN, 1990)).

Pour participer à cette expérience, les femmes devaient être nullipares, faire une grossesse simple, être enceintes de moins de 20

semaines lors des premières observations et avoir une P.A. moyenne (sur 5 mesures) inférieure à 140 mmHg pour la P.A. systolique et inférieure à 90 mmHg pour la P.A. diastolique.

1 194 femmes furent ainsi sélectionnées ; 588 reçurent un placebo (groupe témoin) et 579 un supplément calcique de 2 g/j (sous forme de carbonate de calcium) de la 20^e semaine jusqu'au terme de leur grossesse.

L'apport calcique quotidien des patientes sélectionnées pendant les 4 premiers mois de l'enquête (soit 87 femmes dans le groupe placebo et 86 dans le groupe supplémenté en calcium) a été évalué par la méthode du rappel des 24 h.

Les résultats pour les groupes placebo et supplémenté étaient respectivement de 642 ± 448 mg et 646 ± 396 mg ; l'apport calcique moyen est donc voisin pour les 2 groupes et n'atteint pas l'apport recommandé au cours de la grossesse (cf. p. 16) comme chez la plupart des femmes enceintes (KNIGHT, 1992).

Les P.A. ont été mesurées en position assise de façon très régulière à partir de la 20^e semaine de gestation jusqu'à son terme ; les pourcentages d'H.T.A. et de pré-éclampsies apparues en cours d'étude sont regroupés dans le **tableau 8**.

	Groupe supplémenté en Calcium (n = 579)	Groupe témoin (n = 588)
H.T.A. gestationnelle (%)	7,2	10,7
Pré-éclampsie (%)	2,6	3,9
H.T.A. ou pré-éclampsie (%)	9,8	14,8

Tableau 8

Incidence des pathologies hypertensives au cours de la grossesse dans 2 groupes, l'un supplémenté en calcium, l'autre recevant un placebo (groupe témoin).

L'incidence des problèmes hypertensifs gestationnels est significativement plus faible dans le groupe supplémenté en calcium que dans le groupe témoin. Cette différence est particulièrement significative en ce qui concerne l'H.T.A. gestationnelle (7,2 / 10,7 %).

La **Figure 26** (page suivante) montre l'incidence des problèmes hypertensifs dans les 2 groupes (placebo et supplémenté en calcium) en fonction du temps ; l'effet protecteur du calcium devient particulièrement significatif au cours de la 28^e semaine de gestation et s'accroît jusqu'au terme de celle-ci.

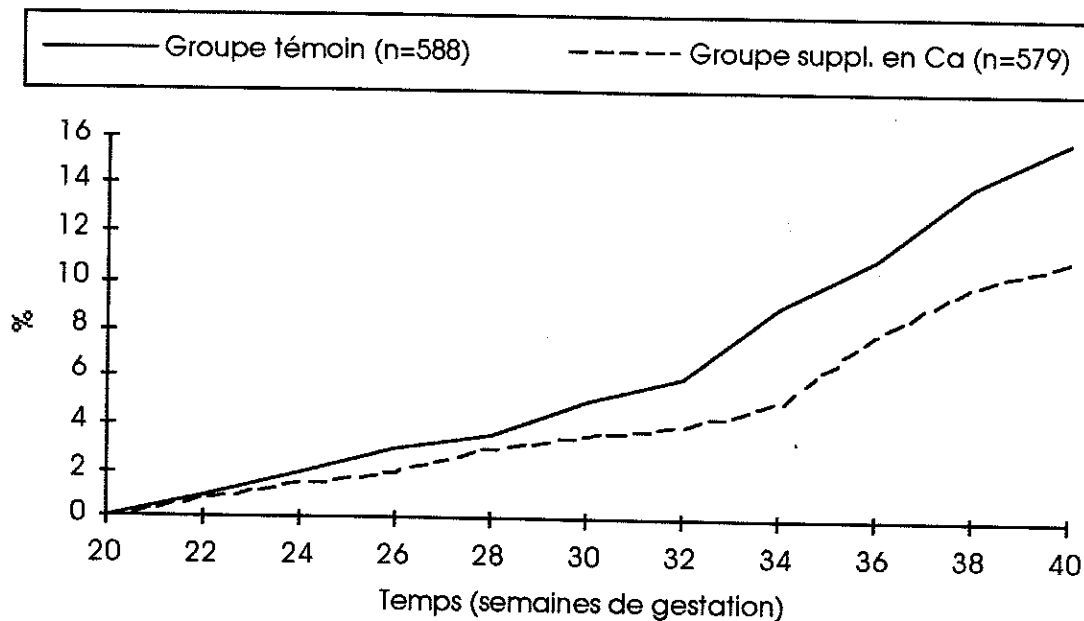


Figure 26 (d'après BELIZAN, 1991)
Evolution du pourcentage de femmes touchées par un problème hypertensif au cours de la grossesse dans 2 groupes, l'un supplémenté en calcium, l'autre sous placebo (groupe témoin).

Cette étude démontre que l'effet antihypertenseur d'une supplémentation calcique observé au cours de nombreuses expériences existe également chez la femme enceinte. Cette action du calcium sur la P.A. est fonction du temps ; elle nécessite au minimum 8 semaines de régime pour devenir significative. Au cours d'une expérience conduite chez l'adulte hypertendu, (MC. CARRON, 1985 (1)) avait fait la même observation (cf. p. 68).

Chez la femme enceinte, une supplémentation calcique paraît intéressante pour 2 raisons. D'une part, elle réduit l'incidence des problèmes hypertensifs gestationnels. D'autre part, elle prévient le risque de déminéralisation osseuse induit par un apport calcique inadapté aux demandes fœtales (HERAUD, 1991)

2.4.2 - 2° expérience

Une étude similaire à celle conduite par BELIZAN a mis en évidence un sous-groupe de patientes dans lequel l'effet antihypertenseur du calcium alimentaire était le plus significatif (REPKE, 1989). Ces patientes étaient caractérisées par une calcémie et une activité rénine plasmatique initiales (avant supplémentation) faibles par rapport aux moyennes respectives du groupe étudié. Ces indicateurs de la "sensibilité au calcium" sont retrouvés dans d'autres types d'H.T.A. (cf. p. 70, 78, 79, 83).

CONCLUSION

La plupart des expériences de supplémentation calcique chez l'homme rapportent un effet hypotenseur du calcium alimentaire sur la P.A. systolique et/ou diastolique.

Ces réductions de P.A. sont significatives après un minimum de 8 semaines de supplémentation calcique en moyenne.

L'apport calcique utilisé au cours des expériences de supplémentation est généralement de 1 à 1,5 g/j et aucun gradient des effets du calcium sur la P.A., c'est-à-dire un apport calcique minimum pour observer un effet hypotenseur, n'a été déterminé (HARLAN, 1990). Des données épidémiologiques suggèrent que l'association H.P.A. supplément calcique est la plus "profitable" lorsque les apports calciques alimentaires habituels sont largement inférieurs aux apports recommandés. Cette hypothèse est confirmée par la mise en évidence d'un effet hypotenseur du calcium important chez la personne âgée et la femme enceinte supplémentées en calcium, populations ayant en général un apport calcique largement inférieur aux apports conseillés. Inversement, une faible réduction de P.A. peut être attendue si une supplémentation calcique est attribuée à une population ayant déjà un apport calcique quotidien supérieur à 800 - 1 000 mg (ZEMEL MB., 1988 (2)).

En résumé, on peut penser que l'action antihypertensive du calcium est significative chez l'hypertendu en partie parce qu'il a habituellement un faible apport calcique quotidien (MC. CARRON, 1982 (1)).

L'effet hypotenseur du calcium semble d'autant plus important que la P.A. initiale est élevée ; la réduction de P.A. est supérieure chez l'hypertendu par rapport au normotendu et chez la personne âgée hypertendue par rapport à l'adulte hypertendu (le sujet âgé présente le plus souvent une H.T.A. plus importante que le sujet plus jeune).

Comme c'est le cas avec les autres thérapeutiques antihypertensives, l'effet hypotenseur du calcium semble efficace seulement sur l'H.T.A. de certains sujets dits "sensibles au calcium". Bien qu'il n'y ait pas d'indicateur absolu capable de prédire l'action du calcium sur la P.A., les mêmes caractéristiques sont fréquemment retrouvées et permettent de tracer le profil type de l'hypertendu "sensible au calcium".

Ce profil englobe des paramètres du métabolisme calcique ; faible calcémie et/ou concentrations sériques en P.T.H. et/ou en $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ élevées (GROBBEE, 1986 - REPKE, 1989 - TABUCHI, 1986 - STRAZZULLO, 1986 - RESNICK, 1990 (1) et (2)), mais également un poids élevé et/ou une faible activité rénine plasmatique et/ou une sensibilité au sodium...

Il faut préciser que les hypertendus à faible activité rénine plasmatique et/ou "sensibles au sodium" présentent le plus souvent tous les signes de carence calcique vus précédemment, ce qui pourrait expliquer la plus grande sensibilité de ces sujets à une supplémentation calcique (RESNICK, 1990 (1) et (2)).

Ainsi, un apport calcique quotidien suffisant pourrait être bénéfique pour la majorité des sujets hypertendus.

D'une part, la moitié de la population hypertendue est "sensible au sodium". D'autre part, les personnes âgées, les sujets de race noire et les femmes enceintes, populations fréquemment atteintes d'H.T.A. (cf. p. 53), présentent généralement une H.T.A. à faible activité rénine plasmatique (FOURNIER, 1992).

PARTIE III

Mécanismes théoriques de l'effet
hypotenseur du calcium alimentaire

Sachant que le calcium joue un rôle essentiel dans la contraction musculaire et que les inhibiteurs calciques réduisent la P.A., l'effet hypotenseur du calcium alimentaire semble un phénomène quelque peu paradoxal.

C'est pourquoi le ou les mécanismes par lesquels un apport calcique élevé peut réduire la P.A. ou s'opposer au développement de l'H.T.A. restent encore mal élucidés et ceux qui sont envisagés ne sont encore que théoriques (cf. **Figure 27**, page suivante).

Dans ce chapitre, nous envisagerons les mécanismes les plus probables quoique très controversés, parmi lesquels :

- une régulation du métabolisme calcique ;
- un effet natriurétique ;
- une déplétion en phosphate ;
- un effet stabilisateur de membrane ;
- l'inhibition de la sécrétion de substances vasopressives.

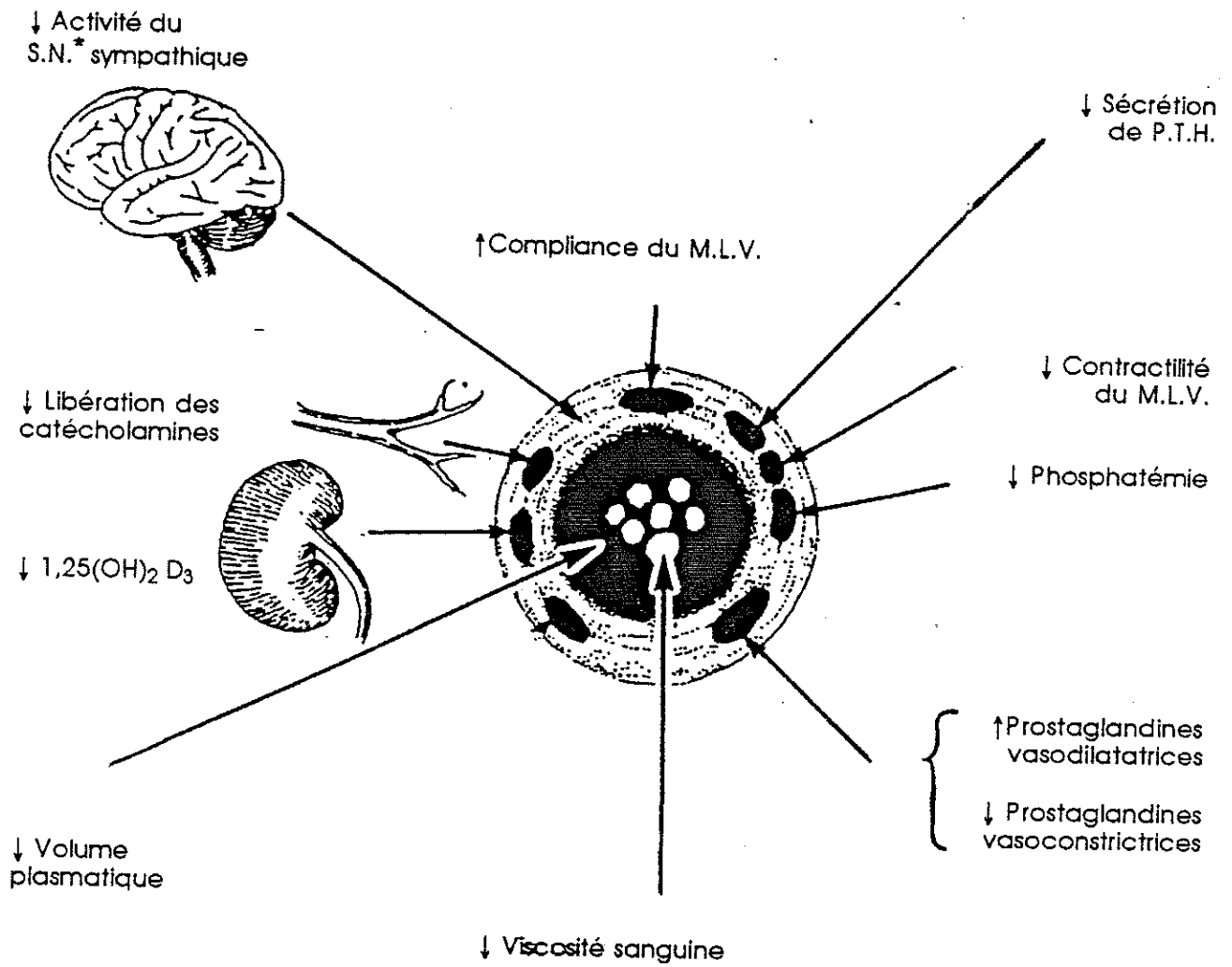


Figure 27 (d'après MC. CARRON, 1989)
Mécanismes théoriques par lesquels une élévation de l'apport calcique peut modifier l'activité du muscle lisse vasculaire (M.L.V.) et réduire la P.A.

1 - EFFET HYPOTENSEUR D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE PAR MODIFICATION DU METABOLISME CALCIQUE

Comme nous l'avons vu dans la première partie (*cf. p. 43*), les variations de l'apport calcique alimentaire ont peu d'influence sur la calcémie. Cependant, une majoration, au long cours, de cet apport augmente la concentration en calcium sérique, du moins jusqu'aux limites supérieures de la normale.

De cette élévation de la calcémie résultent de nombreuses variations du métabolisme calcique :

- inhibition de la sécrétion de parathormone ;
- inhibition de la sécrétion de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$;
- majoration de la sécrétion de calcitonine.

Nous allons voir comment l'évolution de ces paramètres peut intervenir dans l'action hypotensive d'une supplémentation calcique.

1.1 - Concentrations sériques et intracellulaires en calcium chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ces paramètres sur la P.A.

L'hypertendu présente le plus souvent, une réduction de la concentration sérique en calcium libre ionisé ($[Ca^{2+}]_s$) avec une concentration en calcium sérique totale ($[CaT]_s$) normale (MC. CARRON, 1982 (2)) par rapport au normotendu.

Pour certains auteurs, la $[Ca^{2+}]_s$ du sujet hypertendu dépend de l'activité rénine plasmatique (A.R.P.) ; les hypertendus à faible activité rénine plasmatique ont une $[Ca^{2+}]_s$ inférieure aux normotendus alors que les hypertendus à forte activité rénine plasmatique ont une $[Ca^{2+}]_s$ supérieure aux normotendus (RESNICK, 1987).

Inversement, la concentration intracellulaire en calcium libre ionisé ($[Ca^{2+}]_{IC}$) est majorée dans les globules rouges, plaquettes et lymphocytes de l'homme (ERNE, 1984 - OSHIMA, 1988) et du rat (OSHIMA, 1990 - FURSPAN, 1986) hypertendus. Cette concentration est également plus élevée (in vitro) dans les cellules musculaires lisses vasculaires du rat spontanément hypertendu âgé de 3 à 5 mois (ZIDEK, 1986) que dans celles des rats normotendus.

Si une telle majoration de la $[Ca^{2+}]_{IC}$ existe dans les cellules musculaires lisses vasculaires de l'homme hypertendu, elle pourrait expliquer, du moins en partie, l'augmentation des résistances vasculaires périphériques (cf. p. 57) et l'H.T.A. qui en résulte.

Une supplémentation calcique au long cours régularise les concentrations extra et intracellulaires en calcium, aussi bien chez l'homme que chez l'animal hypertendu.

1.1.1 - Régularisation de la concentration sérique en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_s$) par une supplémentation calcique

Après une expérience de 8 semaines, (MC. CARRON, 1985 (1)) la $[Ca^{2+}]_s$ des sujets hypertendus supplémentés en calcium (1 g/l) est significativement plus élevée que celle des sujets hypertendus non supplémentés ($2,14 \pm 0,27$ / $1,97 \pm 0,26$ m ég/l) et est voisine de celle des sujets normotendus

Bien que cette concentration soit également majorée dans le groupe normotendu supplémenté, la différence avec le groupe normotendu non supplémenté n'est pas significative ($2,14 \pm 0,29$ / $2,06 \pm 0,27$ m ég/l).

Un apport calcique élevé peut donc normaliser la calcémie du sujet hypertendu.

Les mêmes résultats sont obtenus chez l'animal hypertendu (STERN, 1987 - DIPETTE, 1989).

On ne sait pas encore si cette normalisation de la $[Ca^{2+}]_s$ est un point essentiel dans l'effet antihypertenseur du calcium alimentaire, mais elle précède souvent la réduction de P.A.

Chez le sujet "sensible au sodium", la capacité du chlorure de sodium à augmenter la P.A. est directement liée à sa capacité de réduire la $[Ca^{2+}]_s$ (RESNICK, 1990 (2)). On peut donc supposer qu'au cours de ce type d'H.T.A., l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique est directement lié à la normalisation de la $[Ca^{2+}]_s$ qu'elle induit.

Le rôle de la régularisation de la $[Ca^{2+}]_s$ dans l'effet hypotenseur du calcium est contesté par certains chercheurs qui n'ont pas mis en évidence de réduction de P.A. malgré la correction de la $[Ca^{2+}]_s$ par le calcium.

Ainsi, chez des rats spontanément hypertendus âgés de 6 semaines et donc encore normotendus (cf. p. 55), une supplémentation calcique (2,8 %) de 4 semaines a corrigé la $[Ca^{2+}]_s$ anormalement faible par rapport à celle des normotendus ($1,58 \pm 0,06 / 1,91 \pm 0,07$ mmol/l) sans modifier l'évolution et la sévérité de l'H.T.A. (STERN, 1984).

Ces résultats suggèrent que $[Ca^{2+}]_s$ et H.T.A. n'ont pas de relation de cause à effet et par conséquent, que la réduction de $[Ca^{2+}]_s$ observée ne peut pas être responsable, du moins seule, de l'effet hypotenseur du calcium alimentaire observé au cours des expériences précédentes.

1.1.2 - Régularisation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_i$) par une supplémentation calcique

De même qu'elle corrige la $[Ca^{2+}]_s$ de l'hypertendu, la supplémentation calcique normalise sa $[Ca^{2+}]_i$.

Au cours de diverses expériences chez le rat, les plaquettes et lymphocytes ont été utilisés comme modèles cellulaires afin d'explorer les effets d'apports calciques, variables sur la $[Ca^{2+}]_i$.

Par exemple, les effets de 3 apports calciques différents (1,1 - 2,1 et 3,1 g pour 100 g d'aliments (%)) sur la P.A. et la $[Ca^{2+}]_i$ ont été étudiés chez des rats spontanément hypertendus âgés de 12 semaines. (Un groupe de rats normotendus recevant un régime de 1,1 % de calcium servait de groupe-témoin) (WUORELA, 1992 (2)).

Après 10 et 12 semaines, la P.A. des 2 groupes supplémentés en calcium (2,1 et 3,1 %) était significativement plus faible que celle des rats hypertendus non supplémentés (1,1 %). De même, les $[Ca^{2+}]_i$ des 2 groupes supplémentés étaient plus faibles dans les 2 types de cellules étudiés et étaient identiques pour les 2 groupes.

Dans les lymphocytes, la concentration en calcium libre ionisé finale des rats supplémentés en calcium était identique à celle des rats normotendus, alors que cette concentration était restée plus élevée dans les hématies. De même, une supplémentation calcique (3,1 %) de 12 semaines a atténué le développement de l'H.T.A. chez des rats spontanément hypertendus et a réduit parallèlement leurs concentrations intraplaquettaires en calcium ionisé (PORSTI, 1992).

- Comment peut-on expliquer cette régularisation de la $[Ca^{2+}]_i$ par un apport calcique élevé ?

Nous avons vu dans la première partie que la $[Ca^{2+}]_i$ est régulée par différents mécanismes de transports cationiques mais également par la calcium ATPase (cf. p. 48).

Rappelons que cette pompe à calcium assure le maintien d'une faible $[Ca^{2+}]_i$ en stimulant la sortie du calcium de la cellule contre son gradient de concentration et/ou en permettant le stockage du calcium intracellulaire dans les organites de réserve intracellulaires (réticulum et mitochondries). Une faible diminution de l'activité de cet enzyme conduit donc à une majoration importante de la $[Ca^{2+}]_i$.

Or, une telle réduction de l'activité de la calcium ATPase a été mise en évidence dans les hématies (VINCENZI, 1986) et les plaquettes (RESNICK, 1986) de sujets hypertendus.

Si cette anomalie existe également dans les cellules musculaires lisses vasculaires, elle pourrait être responsable d'une élévation de la $[Ca^{2+}]_i$ avec pour conséquence une majoration de la contractilité (cf. p. 51) et donc des résistances vasculaires périphériques d'où H.T.A.

Bien qu'aucune corrélation n'ait été établie entre l'apport calcique alimentaire et l'activité de la calcium ATPase, après 8 semaines de supplémentation calcique, il n'existe plus de différence d'activité enzymatique entre les sujets hypertendus et normotendus (MC. CARRON, 1986).

Pour d'autres auteurs, le supplément calcique régulerait la $[Ca^{2+}]_i$ non pas en modifiant l'activité de la calcium-ATPase, mais en agissant sur la sodium-potassium ATPase (MORRIS, 1985).

Au cours de l'H.T.A., une majoration de la $[Na^+]_i$ a été mise en évidence parallèlement à celle de la $[Ca^{2+}]_i$ dans les lymphocytes et hématies de l'homme (COOPER, 1987 - OSHIMA, 1988) et du rat (FURSPAN, 1987 - ZIDEK, 1986) hypertendus, ainsi que dans les cellules musculaires lisses vasculaires du rat hypertendu (ZIDEK, 1986).

Cette perturbation de la $[Na^+]_i$ pourrait être induite par une inhibition de l'activité de la $Na^+/K^+ATPase$.

En effet, cet enzyme régule la $[Na^+]_i$ en stimulant la sortie du Na^+ de la cellule contre son gradient de concentration. Ainsi, toute réduction de son activité induit une majoration de la $[Na^+]_i$.

Or, l'activité de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} est étroitement liée à celle de la $Na^+/K^+ATPase$ et à la $[Na^+]_i$ (cf. p. 49). Lorsque la $[Na^+]_i$ s'élève, l'échangeur Na^+/Ca^{2+} fonctionne dans le sens sortie de Na^+ - entrée de Ca^{2+} dans la cellule ; la cellule se charge alors en calcium.

Ainsi, l'inhibition de la $Na^+/K^+ATPase$ permettrait d'expliquer l'élévation de la $[Ca^{2+}]_i$ chez l'ypertendu (cf. **Figure 28**) et le calcium alimentaire régulerait la $[Ca^{2+}]_i$ en stimulant l'activité de cet enzyme (SHIFFMAN, 1988 - MORRIS, 1985).

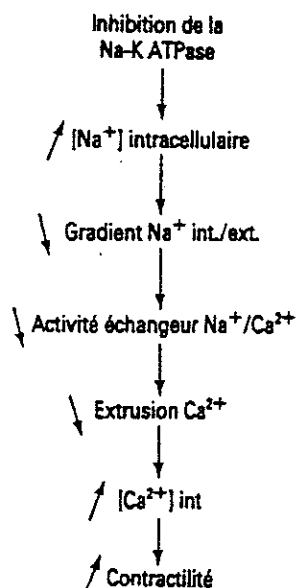


Figure 28 (d'après LANDRY, 1990)

Influence d'une inhibition de la $Na^+/K^+ATPase$ sur la concentration intracellulaire de calcium libre ($[Ca^{2+}]_i$).

On ne sait pas si cette réduction de la $[Ca^{2+}]_i$ est une condition préalablement requise à l'effet hypotenseur du calcium ou simplement un marqueur des changements du métabolisme calcique intracellulaire (MC. CARRON, 1987). Cependant, les inhibiteurs calciques ont une action antihypertensive par ce même mécanisme ; ils inhibent l'entrée du calcium dans la cellule limitant ainsi la $[Ca^{2+}]_i$ (COLLARD) et donc le couplage excitation-contraction responsable de l'augmentation des résistances vasculaires périphériques (cf. p. 51).

1.2 - Concentration plasmatique de la parathormone chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.

La concentration plasmatique de la parathormone ([P.T.H.]s) est majorée (*), aussi bien chez l'animal (MC. CARRON, 1981 - STERN, 1984) que chez l'homme (MC. CARRON, 1980 - GENNARI, 1986) hypertendus, ce qui semble une adaptation normale de la sécrétion parathyroïdienne face à la calcémie réduite (*) rencontrée au cours de l'H.T.A. (cf. p. 34).

Rappelons que la sécrétion de parathormone est essentiellement sous la dépendance de la calcémie (cf. partie I, chap. 4.1.2) ; une réduction de la calcémie stimule la sécrétion parathyroïdienne alors qu'une majoration l'inhibe.

Pour certains auteurs, la [P.T.H.]s au cours de l'H.T.A. varie selon l'activité rénine plasmatique tout comme la calcémie.

La [P.T.H.]s est majorée (**) chez l'hypertendu à faible activité rénine plasmatique et donc adaptée à la calcémie réduite (**) au cours de ce type d'H.T.A.

Le même profil métabolique est retrouvé chez l'hypertendu "sensible au sodium" qui présente généralement une faible activité rénine plasmatique (RESNICK, 1990 (2)).

Inversement, l'H.T.A. à forte activité rénine plasmatique est caractérisée par une [P.T.H.]s réduite (***) et par conséquent adaptée à la forte (***) calcémie existant dans ce type d'H.T.A. (RESNICK, 1987-90 (1)).

Une supplémentation calcique au long cours inhibe la sécrétion de parathormone (cf. p. 43).

Dans un groupe de jeunes patients modérément hypertendus, la [P.T.H.]s qui était initialement de $2,32 \pm 0,83$ pmol/l passait à $1,84 \pm 0,12$ pmol/l après 12 semaines de supplémentation calcique (1 g/j) (GROBBEE, 1986).

Au cours de cette expérience, l'effet hypotenseur du calcium était optimal chez les patients ayant une [P.T.H.]s initiale supérieure à la moyenne du groupe observé (cf. p. 72) et, il existait une corrélation étroite entre les réductions de [P.T.H.]s et de P.A.

Ces observations suggèrent que l'activité antihypertensive d'une supplémentation calcique est liée à sa capacité d'inhiber la sécrétion parathyroïdienne.

Cette hypothèse semble confirmée par l'observation suivante :

chez le sujet "sensible au sel", une majoration de l'apport sodé quotidien induit une majoration de la [P.T.H.]s parallèle à celle de la P.A. (La parathormone jouerait donc un rôle dans le développement de l'H.T.A.) et l'inhibition de la sécrétion parathyroïdienne par majoration de l'apport calcique quotidien normalise la P.A. (ZEMEL MB., 1990).

(*) Par rapport aux concentrations du sujet normotendu.

(**) Par rapport aux concentrations du sujet hypertendu à forte activité rénine plasmatique et du sujet normotendu.

(***) Par rapport aux concentrations du sujet hypertendu à faible activité rénine plasmatique et du sujet normotendu.

La parathormone aurait la capacité d'augmenter la concentration intracellulaire en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_i$) en stimulant d'une part le captage intracellulaire du calcium et d'autre part l'activité de l'adényl cyclase, enzyme responsable de la formation d'AMP cyclique. (L'AMPc stimule la sortie du calcium stocké dans les mitochondries vers le cytosol) (BELIZAN, 1983). Etant donné les conséquences d'une majoration de la $[Ca^{2+}]_i$ sur la contraction musculaire (cf. p. 51), ce mécanisme expliquerait l'incidence de l'H.T.A. chez le sujet à forte [P.T.H.]s. En effet, les enquêtes épidémiologiques montrent que 35 à 70 % des hyperparathyroïdiens développent une H.T.A. (MC. CARRON, 1980).

Ainsi, le ou l'un des mécanismes par lequel le calcium alimentaire réduit la P.A. chez l'hypertendu pourrait être une inhibition de la sécrétion parathyroïdienne et donc une réduction de la [P.T.H.]s facteur impliqué dans l'H.T.A.

Ce mécanisme expliquerait la plus grande sensibilité des hypertendus à faible activité rénine plasmatique et/ou "sensibles au sodium" (cf. p. 79-80), ces sujets ayant une [P.T.H.]s élevée.

Cependant, ce mécanisme est controversé.

D'une part, chez l'animal hypertendu, une supplémentation calcique au long cours (8 semaines) réduit la P.A. sans influencer la [P.T.H.]s (LEWANCZUK, 1990).

D'autre part, chez l'homme, au cours d'une expérience de supplémentation calcique de 8 semaines chez la personne âgée hypertendue à faible activité rénine plasmatique (ayant donc une [P.T.H.]s particulièrement élevée), il n'existait aucune corrélation entre les réductions de P.A. et de [P.T.H.]s (TABUCHI, 1986).

1.3 - Concentration plasmatique du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.

Chez le rat hypertendu, la concentration plasmatique du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$) est inadéquate. En effet, la sécrétion de cette hormone est normalement stimulée par une calcémie ionisée réduite et par une concentration plasmatique en parathormone élevée et, malgré l'existence de ces perturbations métaboliques chez l'animal hypertendu, (cf. p. 92-96) la concentration plasmatique de la vitamine D active est normale (SCHEDL, 1983) ou réduite (YOUNG, 1987) par rapport à l'animal normotendu.

Au cours de l'H.T.A. humaine, la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ semble normale par rapport aux autres paramètres du métabolisme calcique et varie en fonction de l'activité rénine plasmatique.

Chez l'hypertendu à faible activité rénine plasmatique, la sécrétion de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est sans doute stimulée par la calcémie ionisée réduite (*) et la concentration circulante de parathormone élevée (*) qui existent dans ce type d'H.T.A. (cf. p. 92-96) car la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ est élevée (*).

Ce profil métabolique est retrouvé chez l'hypertendu (H.T.) "sensible au sel" (RESNICK, 1987 et 1990 (1)) qui présente généralement une faible activité rénine plasmatique.

Inversement, la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ est réduite chez l'H.T. à forte activité rénine plasmatique et par conséquent adaptée à la calcémie ionisée élevée et à la concentration circulante de parathormone réduite dans ce type d'H.T.A. (RESNICK, 1987-1990 (1)) (cf. p. 92-96).

Chez l'H.T. sensible au sodium ou/et à faible activité rénine plasmatique, il existe une corrélation étroite entre la P.A. et la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$. En effet, au cours du développement de cette H.T.A. (induite par une charge sodée), la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ augmente parallèlement à la P.A. et les sujets présentant finalement l'H.T.A. la plus importante, présentent également la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ la plus élevée (RESNICK, 1987). La **Figure 29 (page suivante)** montre que les majorations de P.A. les plus importantes sont associées aux majorations de $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]_s$ les plus importantes.

Cette observation suggère que la vitamine D active joue un rôle dans l'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique, hypothèse renforcée par les résultats suivants.

(*) Par rapport aux concentrations rencontrées chez l'hypertendu à forte activité rénine plasmatique et le normotendu.

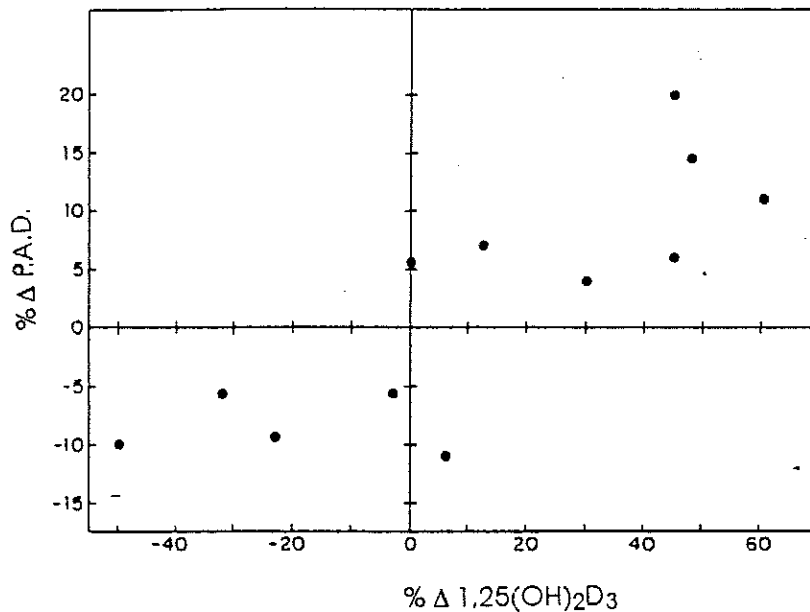


Figure 29 (d'après RESNICK, 1987)

Relation entre le pourcentage de variations de la P.A. diastolique (% Δ P.A.D.) et le pourcentage de variations de la concentration circulante de la vitamine D active [% Δ 1,25(OH)₂D₃] après une charge sodée chez des sujets "sensibles au sodium".

D'une part, au cours d'une expérience de supplémentation calcique (2 g/j) de 8 semaines chez des sujets âgés hypertendus atteints d'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique, il existe une corrélation entre l'évolution de la P.A. et celle de la [1,25(OH)₂D₃]s (**Figure 30, page suivante**) ; plus l'effet hypotenseur observé est important, plus la réduction de [1,25(OH)₂D₃]s est importante (TABUCHI, 1986).

D'autre part, des sujets H.T. sensibles au sodium ont reçu 0,25 ng de 1,25(OH)₂D₃ (ROCALTROL *) au cours d'un régime riche en calcium. Les sujets ayant présenté une réduction importante de P.A. lors du supplément calcique administré seul ont développé une réponse pressive face au régime "1,25(OH)₂D₃ + calcium" ; la vitamine D active a inversé les effets du calcium alimentaire sur la P.A. (RESNICK, 1987).

En résumé, la vitamine D active semble impliquée dans l'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique.

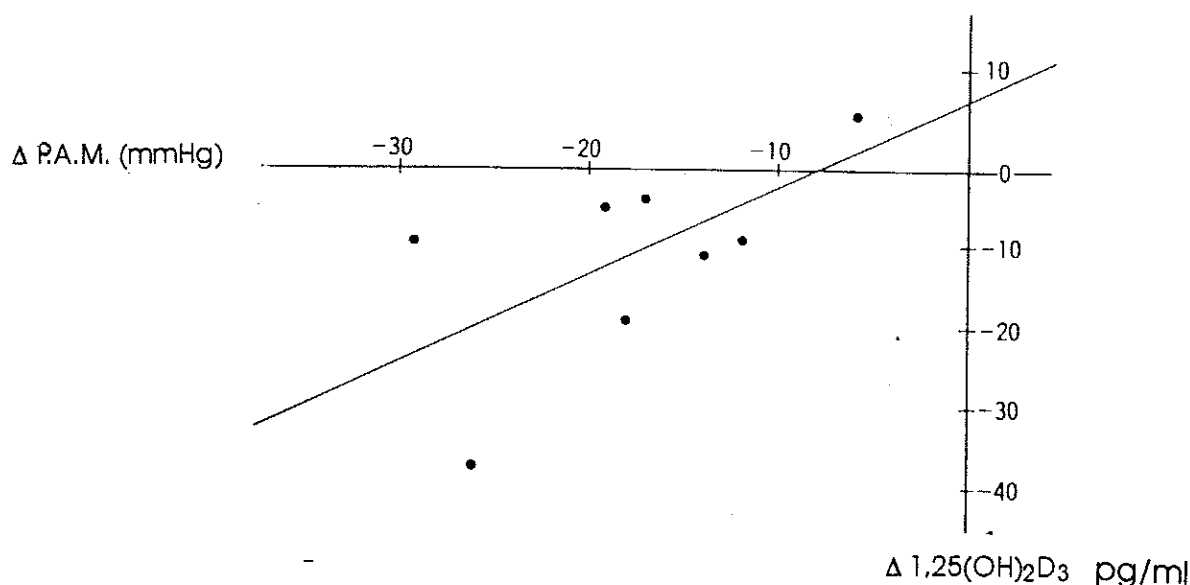


Figure 30 (d'après TABUCHI, 1986)
Relation entre les variations de P.A. moyenne (Δ P.A.M.) et les variations de concentrations sériques en vitamine D active [Δ 1,25(OH)₂D₃] après 8 semaines de supplémentation calcique (2 g/j) chez des sujets hypertendus "sensibles au sodium".

La vitamine D active (cf. p. 23) augmente la perméabilité cellulaire au calcium, en particulier dans les entérocytes (cf. p. 23). En supposant qu'elle ait la même action sur les cellules musculaires lisses vasculaires, présente en forte concentration chez l'H.T. sensible au sodium, elle pourrait alors augmenter la concentration en calcium intracellulaire, induisant ainsi une vasoconstriction (cf. p. 51) et donc l'H.T.A. (TABUCHI, 1986).

Or, un apport calcique élevé inhibe la production de 1,25(OH)₂D₃ sans doute en augmentant la concentration sérique en calcium ionisé et en réduisant la concentration sérique en parathormone (cf. p. 40).

Ainsi, l'effet hypotenseur du calcium, observé chez le sujet H.T. serait lié, du moins en partie, à la réduction de [1,25(OH)₂D₃]s induite par un apport calcique élevé.

Dans ce cas, la plus grande "sensibilité au calcium" des H.T. "sensibles au sodium" et/ou à faible activité rénine plasmatique s'expliquerait en partie, par le fait qu'ils présentent généralement une [1,25(OH)₂D₃]s élevée.

1.4 - Concentration sérique de la calcitonine chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.

Chez l'hypertendu, la concentration plasmatique de la calcitonine ([C.T.]s) varie en fonction de l'activité rénine plasmatique et est "adaptée" à la calcémie.

Ainsi, la [C.T.]s est réduite au cours de l'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique où la calcémie est réduite (*) (cf. p. 92) et elle est majorée au cours de l'H.T.A. à forte activité rénine plasmatique où la calcémie est majorée (*) (RESNICK, 1987 et 1990 (1)).

Rappelons que la sécrétion de calcitonine est essentiellement contrôlée par la calcémie (cf. p. 42) ; une réduction de la calcémie inhibe cette sécrétion et une majoration la stimule.

Une supplémentation calcique au long cours stimule la sécrétion de la calcitonine.

Dans un groupe de sujets âgés hypertendus, la [C.T.]s moyenne qui était initialement de 35 pg/ml passait à plus de 50 pg/ml après une supplémentation calcique (2 g/l) de 8 semaines (TABUCHI, 1986).

Au cours de cette expérience, aucune corrélation n'existait entre les réductions de P.A. et les variations de la [C.T.]s.

La calcitonine, comme la parathormone et la vitamine D active, serait un peptide vasoactif (RESNICK, 1990 (1)).

En effet, des injections quotidiennes de cette hormone de façon prolongée atténuent le développement de l'H.T.A. chez les rats spontanément hypertendus et les rats soumis à des injections de désoxycorticostérone (GAIRARD, 1987).

Malgré ces résultats, aucun chercheur ne semble s'être encore réellement intéressé au rôle éventuel d'une majoration de la [C.T.]s dans l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique.

CONCLUSION

Au cours de l'H.T.A. à faible activité rénine plasmatique et/ou sensible au sodium, il existe de multiples anomalies du métabolisme calcique qui pourraient être impliquées dans le développement de cette H.T.A. ; concentrations sériques en parathormone et/ou en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ élevées (*), calcémie ionisée et/ou concentration sérique en calcitonine abaissées (*). Ainsi, l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique pourrait s'expliquer par sa capacité de réguler l'ensemble de ces paramètres.

Ce mécanisme justifierait la plus grande "sensibilité au calcium" des hypertendus à faible activité rénine plasmatique et/ou "sensibles au sodium" (cf. p. 78).

(*) Par rapport à celles du sujet normotendu.

2 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE SUR LE VOLUME PLASMATIQUE = EFFET HYPOTENSEUR PAR MAJORATION DE LA NATRIURESE

La P.A. est le reflet de différents facteurs dont le volume plasmatique. La régulation volémique est notamment liée à l'excrétion rénale hydrosodée (ROUX). Or, nous avons vu dans la première partie, que les mouvements du sodium au niveau rénal étaient étroitement liés à ceux du calcium (cf. p. 29).

L'effet hypotenseur du calcium alimentaire pourrait donc être lié, du moins en partie, aux variations de la natriurèse. En conséquence, certains chercheurs ont étudié les effets d'un apport calcique élevé sur l'excrétion rénale du sodium.

* Chez l'animal, au cours d'une expérience ayant mis en évidence l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique, les rats spontanément hypertendus supplémentés présentaient une natriurèse significativement supérieure à celle des rats hypertendus non supplémentés (STERN, 1987) (cf. **Figure 31 en haut, page suivante**) pour un même apport sodé (0,4 g/100 g de nourriture).

La natriurèse évoluait parallèlement à la calciurèse, (cf. **Figure 31 en bas, page suivante**), confirmant l'existence d'une corrélation entre l'excrétion rénale du sodium et du calcium pour des apports sodés normaux.

La supplémentation calcique a négativé la balance sodée (sorties > entrées). Or, on sait que la réduction de cette balance par un régime sans sel ou par un traitement diurétique est très efficace pour réduire la P.A.

L'effet hypotenseur du calcium pourrait donc s'expliquer par un effet natriurétique ; l'augmentation de l'excrétion rénale du sodium et donc de l'eau induite par l'apport calcique élevé provoquant une réduction de la volémie et donc de la P.A.

Cette hypothèse est remise en cause par la découverte d'une majoration de l'action antihypertensive du calcium lorsque la supplémentation calcique est associée à un apport sodé élevé.

Plusieurs chercheurs se sont, en effet, intéressés à l'influence d'apports sodés variables sur l'effet hypotenseur du calcium.

Ainsi, des rats spontanément hypertendus ont été soumis à l'un des 5 régimes suivants pendant 10 semaines (de l'âge de 10 à 20 semaines) (MC. CARRON, 1985 (2)) :

- (1) Groupe témoin = apports sodé et calcique normaux, respectivement 0,45 et 1 %.
- (2) Forts apports calcique (2 %) et sodé (1 %) (F.Ca/F.Na).
- (3) Fort apport calcique (2 %) et faible apport sodé (0,25 %) (F.Ca/f.Na).
- (4) Faible apport calcique (0,1 %) et fort apport sodé (1 %) (f.Ca/F.Na).
- (5) Faibles apports calcique (0,1 %) et sodé (0,25 %) (f.Ca/f.Na).

(REMARQUE % : g pour 100 g d'aliments).

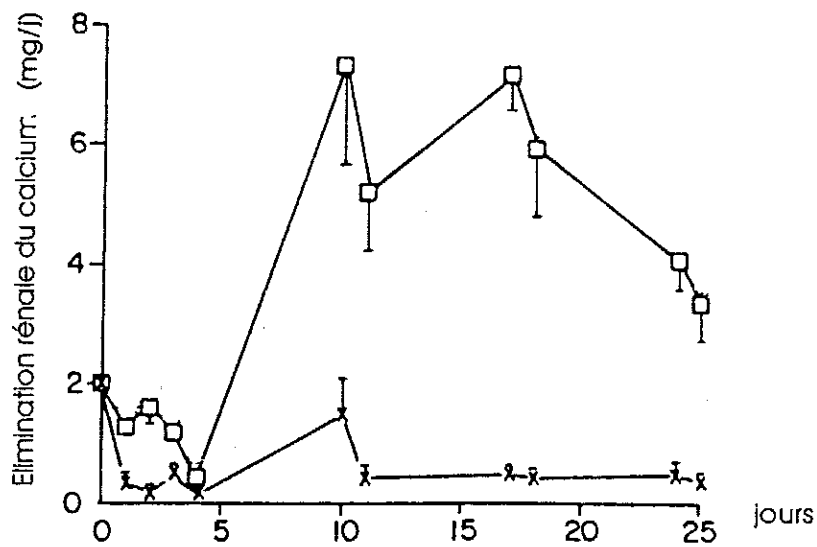
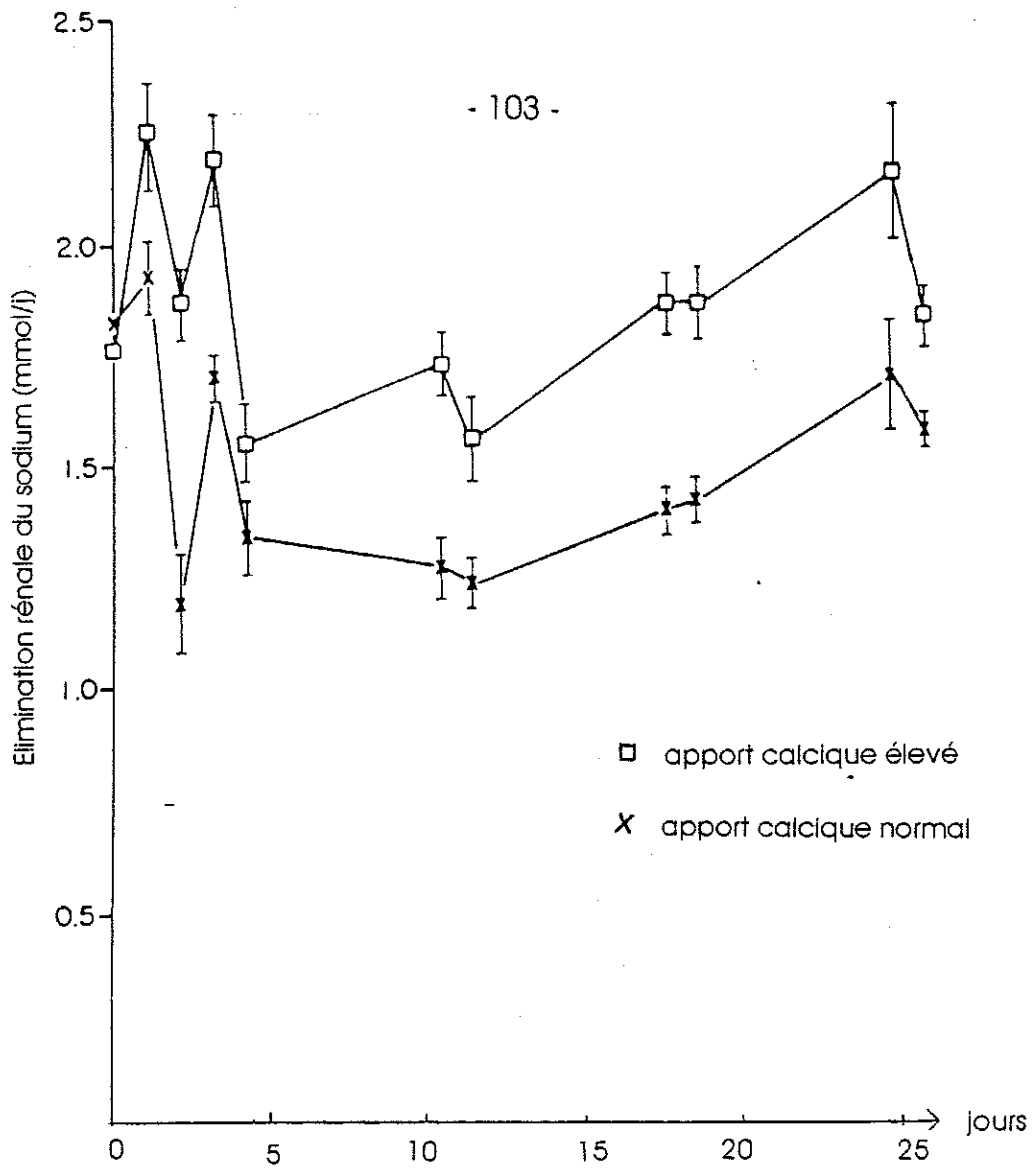


Figure 31 (d'après STERN, 1987)
 Elimination rénale du sodium (fig. du haut) et du calcium (fig. du bas) chez des rats spontanément hypertendus de 11 semaines soumis à un apport calcique normal (0,4 %) ou élevé (2,8 %) pendant 4 semaines.

Parallèlement aux rats hypertendus, des rats normotendus ont été soumis aux mêmes régimes.
En dehors des apports alimentaires en sodium et calcium, les 5 groupes avaient la même alimentation.

L'évolution des P.A. au cours de l'expérience est présentée dans le **tableau 9**.

	Age (sem.)	Régime				
		(1) Témoin	(2) FCa/FNa	(3) FCa/fNa	(4) fCa/FNa	(5) fCa/fNa
Rats spontanément hypertendus	10	158±6	129±8	143±2	125±7	141±3
	12	154±5	131±7	156±8	171±9	202±7
	14	162±6	134±7	165±8	159±5	191±2
	16	174±6	141±3	169±9	166±3	158±4
	18	170±5	135±5	158±3	192±8	204±5
	20	164±2	135±5	159±3	176±3	192±2
	Nbre	7	5	5	7	6
Rats normotendus (groupe témoin)	10	127±6	120±9	122±4	121±5	116±5
	12	126±4	123±4	128±6	133±4	138±5
	14	131±3	123±3	119±3	130±5	134±2
	16	134±3	128±2	128±3	121±3	115±4
	18	135±2	125±2	123±2	147±5	137±6
	20	134±4	119±3	129±7	134±2	146±4
	Nbre	7	7	6	6	7

Apports alimentaires (g/100 g d'aliments) :

- FCa = 2 %
- fCa = 0,1 %
- FNa = 1 %
- fNa = 0,25 %
- Témoin = apports normaux
- Ca = 1 %
- Na = 0,45 %

Tableau 9 (d'après MC. CARRON, 1985 (2))

Evolution de la P.A. systolique moyenne (± variable) (mmHg) chez des rats spontanément hypertendus et normotendus soumis à 5 régimes différents, de l'âge de 10 à 20 semaines.

Comme prévu, la P.A. des rats spontanément hypertendus s'est élevée progressivement (évolution normale chez ces rats, cf. p. 55), cependant cette majoration était plus ou moins importante selon les groupes.
Le régime n° 5 (faibles apports calcique et sodé) accélère le développement et aggrave l'H.T.A. des rats hypertendus ((5) 192±2 / (T) 164±2 mmHg après 10 semaines de régime). Il majore également la P.A. des rats normotendus ((5) 146±4 / (T) 134±4 mmHg).

Le régime n° 3 (fort apport calcique + faible apport sodé) atténue le développement de l'H.T.A. ((3) 159±3 / (T) 164±2 mmHg après 10 semaines de régime), mais c'est le régime n° 2 (forts apports calcique et sodé) qui a l'effet hypotenseur optimal, aussi bien chez l'animal hypertendu ((2) 135±5 / (T) 164±2 mmHg) que normotendu ((2) 119± 3 / (T) 134±4 mmHg). L'administration d'une alimentation simultanément enrichie en sodium et calcium a un effet protecteur contre l'H.T.A. spontanée encore plus significatif qu'une alimentation seulement enrichie en calcium.

L'étude de l'excrétion rénale du sodium et du calcium (cf. **Tableau 10**) montre que le régime enrichi en calcium est associé à une majoration de la natriurèse d'autant plus importante que l'apport sodé est élevé.

	Régime	Ca U	Na U
		meg/24h	meg/24h
Rats spontanément hypertendus	fCa/fNa	0.006±0.0004	0.10±0.02
	fCa/FNa	0.003±0.0003	0.36±0.17
	témoin	0.145±0.017	0.30±0.06
	FCa/fNa	0.443±0.099	0.40±0.08
	FCa/FNa	0.517±0.066	0.96±0.30
Rats normotendus (groupe témoin)	fCa/fNa	0.006±0.0014	0.48±0.13
	fCa/FNa	0.004±0.0018	0.59±0.15
	témoin	0.126±0.016	0.50±0.12
	FCa/fNa	0.280±0.098	0.66±0.42
	FCa/FNa	0.247±0.060	0.67±0.17

Tableau 10 (d'après MC. CARRON, 1985 (2))
 Elimination rénale du calcium (CaU) et du sodium (NaU) chez des rats spontanément hypertendus et normotendus (groupe témoin) âgés de 20 semaines, soumis à 5 régimes différents, de l'âge de 10 à 20 semaines.

Ces observations confirment l'effet natriurétique d'une supplémentation calcique. Cependant, si cette majoration de la natriurèse est le ou l'un des mécanismes impliqués dans l'effet hypotenseur du calcium, alors, l'enrichissement de l'alimentation en sodium devrait atténuer plutôt que majorer, comme on l'observe, cette action du calcium sur la P.A. (MC. CARRON, 1985 (2)).

Enfin, certains chercheurs contestent même l'effet natriurétique d'une supplémentation calcique chez le rat.

Ainsi, au cours d'une expérience de 12 semaines, il n'existait aucune différence significative de natriurèse, ni de volume plasmatique entre les rats spontanément hypertendus supplémentés et non supplémentés en calcium (LAU, 1984) pour un même apport sodé (0,48 %). Les auteurs concluaient que le rôle de la contraction du volume plasmatique dans l'action antihypertensive du calcium, s'il existait, était très mineur.

De même, lors d'une étude réalisée sur des rats atteints d'H.T.A. minéralocorticoïde, c'est-à-dire "induite par le sodium" (injection de désoxycorticostérone + apport sodé élevé), la natriurèse a augmenté progressivement et significativement sans différence entre les groupes supplémentés et non supplémentés en calcium alors que l'H.T.A. était atténuée par la supplémentation calcique (DIPETTE, 1989).

Ces résultats s'opposent à l'hypothèse d'une réduction de la P.A. par effet natriurétique du calcium.

* **Chez l'homme**, l'influence d'un apport calcique élevé sur l'excrétion rénale du sodium et son rôle dans l'effet hypotenseur du calcium sont également contestés, excepté au cours de l'H.T.A. induite par le sel.

D'une part, au cours de nombreuses expériences, l'effet hypotenseur de la supplémentation calcique n'est accompagné d'aucune majoration significative de la natriurèse par rapport au groupe témoin non supplémenté (MC. CARRON, 1985 (1) - GROBBEE, 1986 - STRAZZULLO, 1986).

D'autre part, certains auteurs mettent en évidence un effet natriurétique significatif de la supplémentation calcique parallèlement à son action hypotensive.

Par exemple, au cours d'une expérience de 12 semaines comprenant 24 patientes hypertendues, l'excrétion rénale du sodium était significativement majorée pendant la phase de supplémentation calcique (1 g/j) passant de $18,4 \pm 7,9$ mmol/4H (valeur initiale avant supplémentation) à $25,8 \pm 14,2$ mmol/4H (après 6 semaines de "traitement").

A la fin de l'étude, la natriurèse a cependant diminué. Ce déclin était accompagné d'une majoration de l'osmolarité de l'urine (= concentrations des urines) et pourrait donc refléter une réduction du volume plasmatique. Les auteurs concluaient que le calcium alimentaire pourrait réduire la P.A. en partie par effet natriurétique (GILLILAND, 1987).

Dans l'H.T.A. induite par le sel, le mécanisme natriurétique de l'effet hypotenseur du calcium non démontré chez l'animal (DIPETTE, 1989) est en revanche reconnu chez l'homme.

En effet, différentes expériences ont été réalisées pour étudier l'influence d'apports sodés variables sur l'action antihypertensive du calcium dans l'H.T.A. induite par le sel.

Ainsi, 12 adultes noirs (rappelons que la population de race noire est fréquemment "sensible au sodium", cf. p. 78) hypertendus ont été sélectionnés pour participer à une étude de 56 jours divisée en 4 phases (ZEMEL MB., 1988 (2)) :

- Phase 1 = faibles apports calcique (356 mg/j) et sodé (1 g/j).
- Phase 2 = faible apport calcique et fort apport sodé (4 g/j).
- Phase 3 = fort apport calcique (956 mg/h) et faible apport sodé.
- Phase 4 = forts apports calcique et sodé.

L'augmentation de l'apport sodé au cours du régime pauvre en calcium (Phase 2) a induit une majoration significative des P.A. systolique et diastolique moyennes ; respectivement de 13 et 4 mmHg.

Au cours de ce régime, une majoration de l'apport calcique (Phase 4) a complètement aboli l'élévation de P.A. induite par le sodium alors qu'une telle modification au cours du régime pauvre en sodium (Phase 3) n'a eu aucune influence sur la P.A.

Quel que soit l'apport sodé, l'apport calcique élevé a un effet natriurétique significatif et d'autant plus prononcé que l'apport sodé est élevé. Cet effet natriurétique apparaît au cours des premières 24 h de supplémentation calcique et est soutenu, quoiqu'à un degré moindre, jusqu'à la fin des 14 jours de supplémentation. Il est responsable d'une contraction du volume plasmatique qui peut expliquer, au moins en partie, la réduction de P.A. observée.

D'autres auteurs ont obtenu les mêmes résultats lors d'expériences similaires (SAITO, 1989).

Il est possible qu'au cours d'un régime riche en sel, un apport calcique suffisamment élevé soit nécessaire pour excréter la charge sodée et conserver ainsi une balance hydrosodée normale (SAITO, 1989). La prévention de la rétention hydrosodée contribue à atténuer l'augmentation de P.A. induite par le sel. Dans ce type d'H.T.A., l'effet natriurétique du calcium alimentaire pourrait être à l'origine de son activité hypotensive par un double mécanisme (SOWERS, 1991).

→ Premièrement, au cours des premiers jours de supplémentation calcique, l'effet hypotenseur du calcium peut résulter de la contraction du volume plasmatique par réduction de l'eau extracellulaire et donc de la fuite hydrosodée.

→ Deuxièmement, l'augmentation de l'excrétion rénale du sodium module l'activité de la sodium/potassium ATPase.

Chez un sujet "sensible au sel", une majoration de l'apport alimentaire sodé supprime l'activité de cet enzyme, il en résulte une majoration de la concentration intracellulaire en sodium et par conséquent une stimulation de l'échangeur sodium/calcium dans le sens sortie de sodium, entrée de calcium dans la cellule (cf. p. 49). Nous avons vu les conséquences d'une majoration de la teneur en calcium cytosolique ; contraction musculaire et donc augmentation des résistances vasculaires et H.T.A. (cf. p. 51).

En augmentant la natriurèse, un apport calcique important annulerait les effets d'un apport sodé élevé sur la sodium/potassium ATPase ; l'activité de l'enzyme redevient normale et la concentration en sodium intracellulaire diminue (*SOWERS, 1991*). Cette réduction de la teneur cellulaire en sodium stimule l'activité de l'échangeur sodium/calcium dans le sens entrée de sodium, sortie de calcium de la cellule (*cf. p. 49*).

Il en résulte une réduction de la concentration intracellulaire en calcium qui, on l'a vu, pourrait être à l'origine de l'effet hypotenseur du calcium alimentaire (*cf. p. 93*).

CONCLUSION

L'effet hypotenseur d'un apport calcique élevé par majoration de la natriurèse pourrait expliquer la plus grande sensibilité des hypertendus "sensibles au sodium" face à une supplémentation calcique (*cf. p. 80*). En effet, ce type d'H.T.A. fréquent chez les personnes âgées, et la population de race noire (*ZEMEL, 1988*) est du, en partie, à une altération de la capacité rénale à excréter une charge sodée.

Chez ces sujets, un apport calcique élevé réduirait la P.A. en normalisant la natriurèse.

3 - INFLUENCE D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE SUR LE METABOLISME DES PHOSPHATES = EFFET HYPOTENSEUR DU CALCIUM ALIMENTAIRE PAR REDUCTION DE LA PHOSPHATEMIE

Dans la première partie, nous avons vu que le métabolisme du calcium et du phosphore étaient étroitement liés, ainsi il est intéressant de déterminer l'effet d'un apport calcique alimentaire élevé sur le métabolisme des phosphates et son rôle éventuel dans l'action hypotensive du calcium.

Il semble qu'une alimentation riche en calcium induise une diminution des réserves en phosphates de l'organisme.

Après une supplémentation calcique de 4 semaines chez des rats spontanément hypertendus âgés de 15 semaines, on observe une réduction significative des concentrations sériques et urinaires en phosphates, parallèlement aux réductions de P.A. (STERN, 1987).

La différence de concentrations sériques en phosphates entre les rats soumis à un apport calcique normal et élevé est peu importante mais significative ($5,33 \pm 0,18$ / $4,55 \pm 0,29$ mg/dl). Par contre, alors que la phosphaturie des rats ayant un apport calcique normal varie de 17 à 27 mg/24 h, celle des rats supplémentés en calcium est inférieure à 1 mg/24 h après seulement 2 jours de régime et devient négligeable après 10 jours ($0,02 - 0,2$ mg/24 h).

Chez l'homme hypertendu, l'effet hypotenseur du calcium alimentaire est également associé à une réduction de la phosphatémie ; après 15 semaines de supplémentation calcique (1 g/j), elle passe de $1,27 \pm 0,05$ à $1,15 \pm 0,06$ mmol/l soit une réduction de 10 %. Par contre, la phosphaturie ne semble pas influencée par l'apport calcique alimentaire (660 ± 60 / 661 ± 59 mg/24 h, au cours de la même étude) (STRAZZULLO, 1986).

L'absorption intestinale des phosphates diminue de façon significative au cours d'une alimentation de rapport calcium/phosphates élevé ; une supplémentation calcique alimentaire induirait un épuisement des réserves en phosphates de l'organisme par le même mécanisme (LAU, 1984).

Inversement, les rats soumis à une restriction alimentaire en calcium développent une hyperphosphatémie parallèlement à une H.T.A. (BELIZAN, 1981).

Ainsi, il semble qu'une corrélation P.A. - métabolisme des phosphates existe ; l'effet hypotenseur du calcium alimentaire pourrait être secondaire à la réduction du capital en phosphates de l'organisme, observée après une supplémentation calcique. Cette hypothèse semble plausible lorsqu'on sait qu'une hypophosphatémie peut déprimer l'activité cardiaque (O'CONNOR, 1977) et que la P.A. varie dans le même sens que cette activité (ROUX).

Pour vérifier la corrélation entre les réductions de P.A. et celles de la phosphatémie, une expérience a été réalisée sur des rats spontanément hypertendus âgés de 22 semaines ayant initialement la même H.T.A. (LAU, 1984).

Ces rats ont été divisés en 3 groupes :

- Groupe A = apport calcique normal (1,2 %) + 3 injections de chlorure de sodium par jour (3,5 ml de NaCl à 135 mM).
- Groupe B = apport calcique élevé (4,8 %) + mêmes injections que le groupe A.
- Groupe C = apport calcique élevé (4,8 %) + 3 injections de phosphate de sodium par jour (3,5 ml de Na₃PO₄ à 135 mM de Na⁺ et 0,806 mM de phosphore).

En dehors de l'apport calcique alimentaire et des injections variables, les 3 groupes recevaient la même alimentation.

Le **tableau 11** montre l'évolution de la P.A. systolique, du poids, des concentrations-sériques en phosphates, en calcium total et ionisé et de la phosphaturie des 24 h pour les 3 groupes.

	Sous-groupes		
	A	B	C
Nombre de rats	6	5	5
Apport calcique (%)	1.2	4.3	4.3
Injections	NaCl	NaCl	Na ₃ PO ₄
Poids (g)	209±5	202±2	201±5
P.A. systoliques ± variables (mmHg)	181±4	167±3	191±2
Phosphatémie (mg/100 ml)	6.4±0.9	2.8±0.4	3.7±0.8
Calcémie totale (mg/100 ml)	10.2±0.2	10.6±0.8	9.9±0.4
Calcémie ionisée (mg/100 ml)	4.2±0.1	4.1±0.2	3.9±0.03
Phosphaturie (mg/l)	6.4±1.5	0.12±0.03	5.7±2.3

Tableau 11 (d'après LAU, 1984)

Après 4 semaines de régime, les poids sont plus faibles dans les groupes B et C (groupes consommant beaucoup de calcium) que dans le groupe A, mais les différences ne sont pas significatives.

De même, il n'existe pas de différence significative de concentration sérique en calcium total et ionisé entre les 3 groupes (mesures faites plus de 12 h après le dernier repas). La P.A. systolique est significativement réduite dans le groupe B par rapport au groupe A, alors qu'elle ne varie pas entre les groupes A et C.

REMARQUE : % = g/100 g d'aliments.

La phosphaturie des 24 h est très faible dans le groupe B par rapport au groupe A et est la même pour les groupes A et C.

La concentration sérique en phosphates (ou phosphatémie) est très faible dans le groupe B par rapport au groupe A.

Dans le groupe C, cette concentration est également plus faible que dans le groupe A mais est cependant beaucoup plus élevée que dans le groupe B.

En résumé, la supplémentation calcique induit une réduction de la P.A. et de la phosphatémie de façon parallèle (groupe B) et les injections de phosphates s'opposent à ces effets (groupe C).

L'hypophosphatémie est donc un paramètre nécessaire à l'effet hypotenseur du calcium alimentaire.

L'expérience précédente a été poursuivie 2 semaines au cours desquelles des injections de Na_3PO_4 ont été substituées aux injections de NaCl dans le groupe B.

A la fin du traitement, les concentrations en phosphates sériques et urinaires du groupe B étaient voisines de celles du groupe A ($5,7 \pm 0,46$ / $6,6 \pm 0,5$ mg/100 ml et $13,6 \pm 1,7$ / $15,2 \pm 1,6$ mg/24 h).

La réduction de P.A. observée dans ce groupe au cours de la première partie de l'expérience, était annulée au cours de la seconde, malgré le maintien d'un apport calcique élevé (167 ± 3 / 196 ± 4 mmHg).

Ainsi, une administration parentérale de phosphates suffisante pour combler "la carence phosphatée" induite par un régime riche en calcium, abolit l'effet hypotenseur d'une telle alimentation.

Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle la réduction du capital en phosphates de l'organisme est le ou l'un des mécanismes responsables de l'action hypotensive du calcium alimentaire.

4 - INFLUENCE DU CALCIUM ALIMENTAIRE SUR LE MUSCLE LISSE VASCULAIRE = EFFET HYPOTENSEUR PAR EFFET STABILISATEUR DE MEMBRANE

Dès 1963, BOHR suggère l'existence d'un effet stabilisateur de membrane du calcium alimentaire ; celui-ci réduirait la sensibilité vasculaire aux vasoconstricteurs circulants et exercerait donc ses effets hypotenseurs par une action directement mesurable sur le muscle lisse vasculaire (MC. CARRON, 1982 (1)).

Plus récemment, des expériences destinées à vérifier cette hypothèse ont été réalisées ; l'effet d'une supplémentation calcique sur les propriétés élastiques passives et les propriétés contractiles du muscle lisse a été exploré chez le rat.

Ainsi, des rats spontanément hypertendus âgés de 6 semaines ont été soumis à un régime apportant 1 % de calcium (apport normal) ou 2 % (apport élevé), tandis qu'un groupe de rats normotendus recevait une alimentation contenant 1 % de calcium (BUKOSKI, 1986).

Après 8 à 15 semaines de régime, l'aorte de ces rats a été prélevée pour déterminer sa compliance (propriétés élastiques passives) et sa capacité à se contracter sous l'action de substances vasoconstrictrices (noradrénaline et chlorure de potassium).

* Compliance

Après 8 semaines de traitement, lorsque les effets hypotenseurs du calcium alimentaire sont apparus (P.A. des rats hypertendus supplémentés en calcium inférieure de 10 à 15 mmHg à celles des rats hypertendus non supplémentés), les aortes isolées des 2 groupes de rats hypertendus (supplémentés ou non en calcium) étaient moins compliantes que celles des rats normotendus.

Par contre, après 15 semaines de régime, il n'existait plus aucune différence de compliance entre l'aorte des rats hypertendus supplémentés en calcium et celle des rats normotendus.

Entre 8 et 15 semaines de traitement, l'aorte des rats normotendus et hypertendus recevant un apport calcique normal est devenue plus "raide" alors que les propriétés élastiques de l'aorte des rats hypertendus supplémentés n'avaient pas changé.

Ces résultats indiquent qu'un apport calcique élevé peut s'opposer aux effets du vieillissement sur la compliance de l'aorte des rats spontanément hypertendus. Sachant que l'H.T.A. spontanée est due en partie à une augmentation des résistances vasculaires périphériques par anomalie des propriétés contractiles du muscle lisse vasculaire (cf. p. 55), l'effet protecteur du calcium alimentaire contre cette altération pourrait être à l'origine, au moins en partie, de son effet hypotenseur.

REMARQUE : % = g/100 g d'aliments.

* Propriétés contractiles

Après 8 semaines de régime, la force contractile de l'aorte en présence de chlorure de potassium est plus importante chez les rats normotendus, que chez les rats hypertendus des 2 groupes et il n'existe pas de différence de contractilité entre l'aorte des rats hypertendus supplémentés ou non en calcium.

Entre 8 et 15 semaines de régime, la concentration de chlorure de potassium nécessaire pour obtenir 50 % de la contraction maximale de l'aorte s'est élevée chez les rats normotendus et les rats hypertendus supplémentés. Cette majoration traduit une réduction de la sensibilité vasculaire aux vasoconstricteurs. Ainsi, après 15 semaines de régime, il existe une augmentation de la stabilité membranaire du muscle lisse vasculaire des rats hypertendus supplémentés en calcium, puisqu'une concentration de chlorure de potassium plus élevée est nécessaire pour obtenir une réponse contractile identique à celle présentée par les rats hypertendus non supplémentés.

De même, bien que non significative, il existe une tendance à une plus faible sensibilité de l'aorte à l'action vasoconstrictrice de la noradrénaline dans le groupe supplémenté.

Ces résultats confirment l'effet stabilisateur de membrane d'un apport calcique alimentaire élevé qui exercerait son action hypotensive, du moins en partie, par une action directe sur la cellule musculaire lisse vasculaire. Le calcium induirait des changements moléculaires au niveau de ces cellules soit par majoration de la concentration en calcium présentée aux tissus vasculaires, soit par modification des facteurs humoraux circulants (cf. p. 91).

Il induirait notamment une augmentation de la synthèse des protéines de liaison membranaire du calcium qui stabiliseraient la membrane et diminueraient la réactivité membranaire.

Même si ces possibilités ne sont que spéculatives, les résultats de l'expérience précédente montrent que des changements favorables de la réactivité vasculaire et des propriétés élastiques de l'aorte et sans doute d'autres muscles lisses vasculaires sont associés à la réduction de P.A. observée lors d'une supplémentation calcique.

Cependant, ces résultats sont controversés. En effet, des études similaires chez le rat spontanément hypertendu n'ont mis en évidence aucune variation de la sensibilité vasculaire aux agents vasoconstricteurs (PORSTI, 1992) ou ont rapporté, au contraire, une majoration de cette sensibilité (STERN, 1987) malgré la réduction de P.A.

Ainsi, si un apport calcique alimentaire élevé modifie la P.A. par une action directe sur les propriétés du muscle lisse vasculaire, ce n'est pas le seul mécanisme responsable de l'effet hypotenseur du calcium.

5 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE ALIMENTAIRE SUR LA SECRETION D'UNE SUBSTANCE PRESSIVE, LE P.H.F. = EFFET HYPOTENSEUR PAR INHIBITION DE LA SECRETION DU P.H.F.

Récemment, un nouvel agent hypertenseur a été mis en évidence dans le plasma de rats spontanément hypertendus. Ce facteur majore la P.A. et le captage intracellulaire du calcium par les cellules musculaires lisses vasculaires lorsqu'il est administré à des rats normotendus (LEWANCZUK, 1990).

Il semblerait que ce vasopresseur soit dépendant des glandes parathyroïdes, mais ce n'est pas la parathormone. Il a ainsi été appelé facteur parathyroïdien hypertenseur ou P.H.F..

Sachant qu'un apport calcique élevé a un effet hypotenseur et inhibe l'activité parathyroïdienne, on peut supposer qu'il influence également le P.H.F.

Pour confirmer cette hypothèse, l'activité plasmatique du P.H.F. a été mesurée au cours d'une supplémentation calcique de 8 semaines chez des rats spontanément hypertendus.

Ces rats, âgés de 4 semaines ont été divisés en 3 groupes recevant un apport calcique différent ; 0,02 % (apport calcique faible), 0,6 % (apport calcique normal) et 2 % (apport calcique élevé).

A l'exception de l'apport calcique, les régimes de ces 3 groupes étaient identiques.

Les P.A. moyennes et l'activité plasmatique du P.H.F ont été mesurées au temps 0 - 4 et 8 semaines du régime ; leurs variations au cours de l'étude sont présentées **Figure 32, page suivante**).

Au départ, la P.A. moyenne des rats était de 111 ± 7 mmHg et leur activité plasmatique du P.H.F. était faible.

- Après 4 semaines de régime, seuls les rats soumis à un fort apport calcique présentent une variation significative de P.A. dans le sens d'une réduction (P.A.M. = 95 ± 4 mmHg). Cette réduction est corrélée à l'annulation de l'activité plasmatique du P.H.F. Inversement, dans le groupe soumis à un faible apport calcique, après 4 semaines de régime, l'activité plasmatique du P.H.F. devient significative.
- Entre 4 et 8 semaines de régime, la P.A. des 3 groupes s'élève, cependant cette majoration est significativement plus importante dans le groupe soumis à un régime pauvre en calcium. Dans le même intervalle de temps, l'activité plasmatique du P.H.F. s'élève encore dans ce groupe et devient significative dans le groupe recevant un apport calcique normal. Cependant, cette activité reste toujours significativement plus élevée dans le groupe soumis à un faible apport calcique que dans celui soumis à un apport calcique normal.

D'une part, ces résultats confirment l'effet hypertenseur du P.H.F. En effet, une corrélation activité plasmatique du P.H.F. - variations de la P.A. apparaît ; plus l'activité plasmatique du P.H.F. est importante, plus la P.A. augmente et inversement, plus l'activité plasmatique du P.H.F. est faible, moins la P.A. augmente.

REMARQUE : % = g/100 g d'aliments.

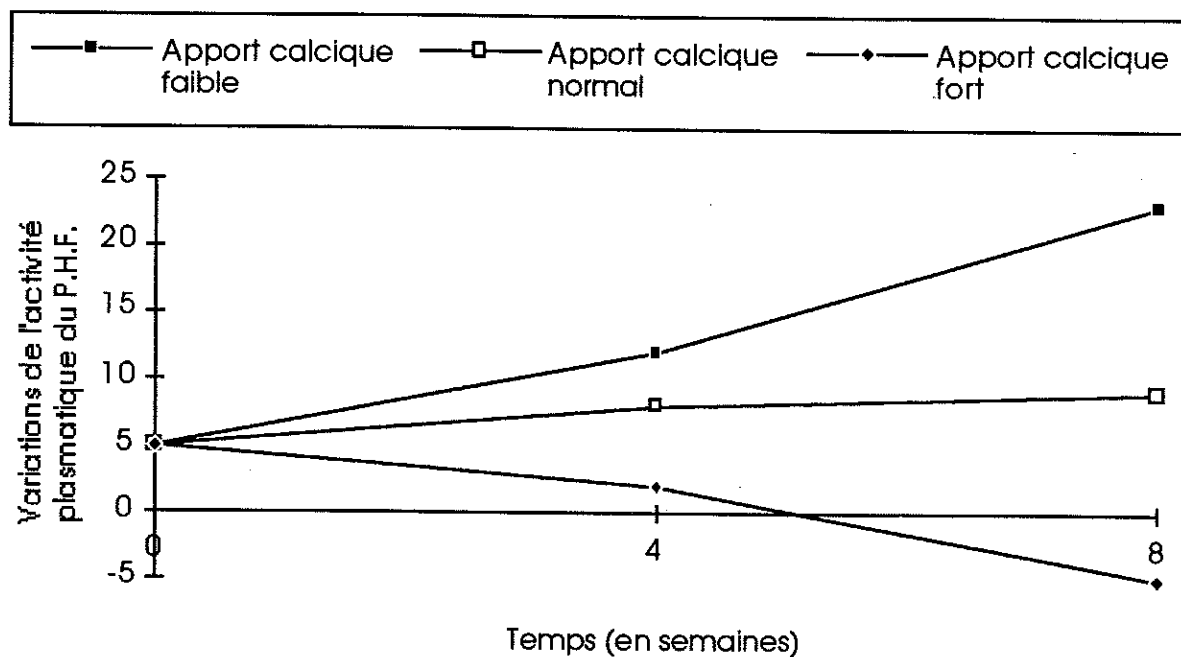
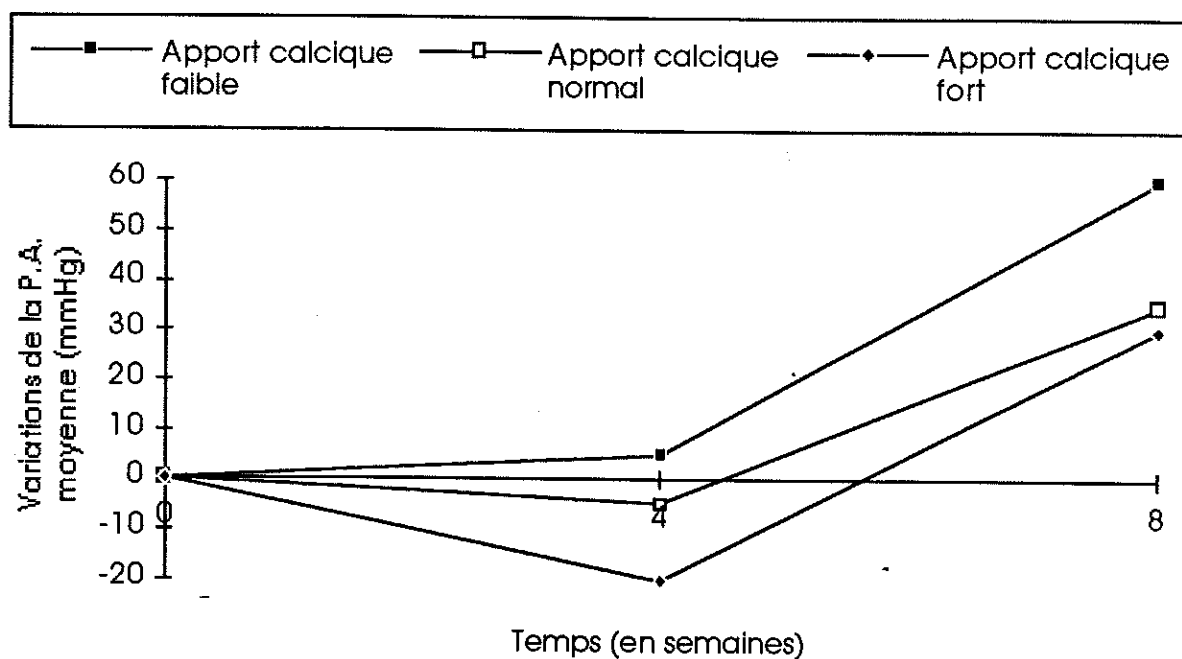


Figure 32 (d'après LEWANCZUK, 1990)
Variations de la P.A. moyenne (figure du haut) et de l'activité plasmatique du P.H.F. (figure du bas) chez des rats spontanément hypertendus soumis à 3 apports calciques différents de l'âge de 4 à 12 semaines soit pendant 8 semaines.

Ce facteur parathyroïdien n'est cependant pas le seul responsable de l'H.T.A. spontanée expérimentale car malgré une activité plasmatique du P.H.F. nulle, la P.A. augmente légèrement.

D'autre part, l'action du calcium alimentaire sur la P.A. est corrélée à son action sur l'activité plasmatique du P.H.F.

Un faible apport calcique est associé à une majoration de la P.A. et de l'activité plasmatique du P.H.F.

Inversement, un apport calcique élevé est associé à une réduction dans un premier temps puis à une moindre majoration de P.A. dans un second temps et à une annulation de l'activité plasmatique du P.H.F.

L'effet antihypertenseur du calcium alimentaire semble donc lié à l'inhibition de la sécrétion de P.H.F. par les parathyroïdes.

Les chercheurs ayant réalisé l'étude précédente ont également mis en évidence une activité P.H.F. dans le plasma d'un certain nombre de sujets atteints d'H.T.A. essentielle.

Si cet agent joue un rôle dans l'H.T.A. humaine, et si, comme chez l'animal, sa sécrétion est inhibée par un apport calcique alimentaire élevé, la détection et la quantification de ce facteur chez les hypertendus essentiels pourraient être importantes.

Des recherches supplémentaires dans cette voie sont nécessaires.

6 - AUTRES MECANISMES DE L'EFFET HYPOTENSEUR DU CALCIUM ALIMENTAIRE

6.1 - Modification de l'activité du système nerveux sympathique

Plusieurs observations suggèrent qu'un apport calcique alimentaire élevé modifie l'activité du système nerveux sympathique.

D'une part, l'augmentation de P.A. induite par un stress (les émotions majorent la P.A. (ROUX G.)) et donc par stimulation du système nerveux sympathique, est atténuée par une supplémentation calcique chez le rat (HATTON DC., 1987).

D'autre part, chez les rats hypertendus "sensibles au sodium" de la lignée Dahl dont l'activité sympathique est majorée, une supplémentation calcique réduit la P.A. et l'activité du système nerveux sympathique de façon simultanée (PEULER, 1987).

Ainsi, un apport calcique suffisant réduirait la P.A. par le même mécanisme que les antihypertenseurs d'action centrale (ROUX G.), c'est-à-dire par diminution du tonus sympathique périphérique. En effet, cette inhibition limite la libération des catécholamines vasopressives.

6.2 - Modification de la viscosité sanguine

Certains auteurs suggèrent que le calcium alimentaire pourrait réduire la P.A. en modifiant la viscosité du sang.

En effet, la P.A. est notamment conditionnée par les résistances vasculaires périphériques et celles-ci varient notamment en fonction de la viscosité sanguine ; une majoration de la viscosité du sang entraîne une augmentation des résistances vasculaires périphériques responsables d'une majoration de la P.A. (ROUX G.).

Ce mécanisme de l'effet hypotenseur du calcium semble cependant improbable car au cours d'une expérience de supplémentation calcique chez le rat hypertendu, les réductions de P.A. et de viscosité sanguine observées étaient totalement indépendantes (MC. CARRON, 1989).

6.3 - Modification du métabolisme des prostaglandines

Des variations du métabolisme des prostaglandines ont été mises en évidence lors de plusieurs expériences de supplémentations calciques (MC. CARRON, 1989). Ces changements suggèrent un nouveau mécanisme possible de l'effet hypotenseur du calcium ; un apport calcique élevé pourrait inhiber la synthèse des prostaglandines vasopressives et stimuler celle des prostaglandines vasodilatatrices.

Ce mécanisme n'est qu'une hypothèse et nécessite d'être approfondi.

CONCLUSION

Le mécanisme de l'effet hypotenseur du calcium alimentaire encore très controversé, semble, cependant, plurifactoriel, faisant intervenir des mécanismes périphériques et centraux.

Le mécanisme périphérique englobe :

- des variations hormonales = réductions de la sécrétion de parathormone et de vitamine D active ;

- des modifications vasculaires = réduction de la contractilité et majoration de l'élasticité du muscle lisse vasculaire - et réduction du volume plasmatique par majoration de la natriurèse ;

- une modification du métabolisme des phosphates ;

- l'inhibition de la sécrétion de substances vasopressives comme le P.H.F.

Le mécanisme central pourrait inclure une inhibition de l'activité du système nerveux sympathique.

Au cours de cette étude, nous avons vu que l'effet hypotenseur du calcium alimentaire serait limité aux hypertendus "sensibles au sodium" et/ou à faible activité rénine plasmatique.

En effet, les sujets qui répondent favorablement à une supplémentation sont le plus souvent caractérisés par une sensibilité au sel (majoration de leur P.A. avec l'apport sodé), une faible activité rénine plasmatique, une calcémie faible, des concentrations circulantes de parathormone et $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ élevées, en comparaison aux patients hypertendus qui ne répondent pas à cette même supplémentation ou qui développent une réponse pressive.

L'ensemble de ces caractéristiques est généralement retrouvé chez l'hypertendu "sensible au sodium" et/ou à faible activité rénine plasmatique. L'H.T.A. induite par un apport sodé élevé est liée en partie à une rétention hydrosodée et serait également liée aux perturbations du métabolisme calcique vues précédemment. En effet, ces anomalies se développent en même tant que l'H.T.A. induite par le sel.

Dans ce cas, l'effet antihypertenseur d'une supplémentation calcique s'expliquerait par deux mécanismes principaux qui concourent à réduire la concentration en calcium ionisé intracellulaire, donc la contraction du muscle lisse vasculaire et par conséquent la P.A. ; régularisation du métabolisme calcique et majoration de la natriurèse (cf. **Figure 33, page suivante**).

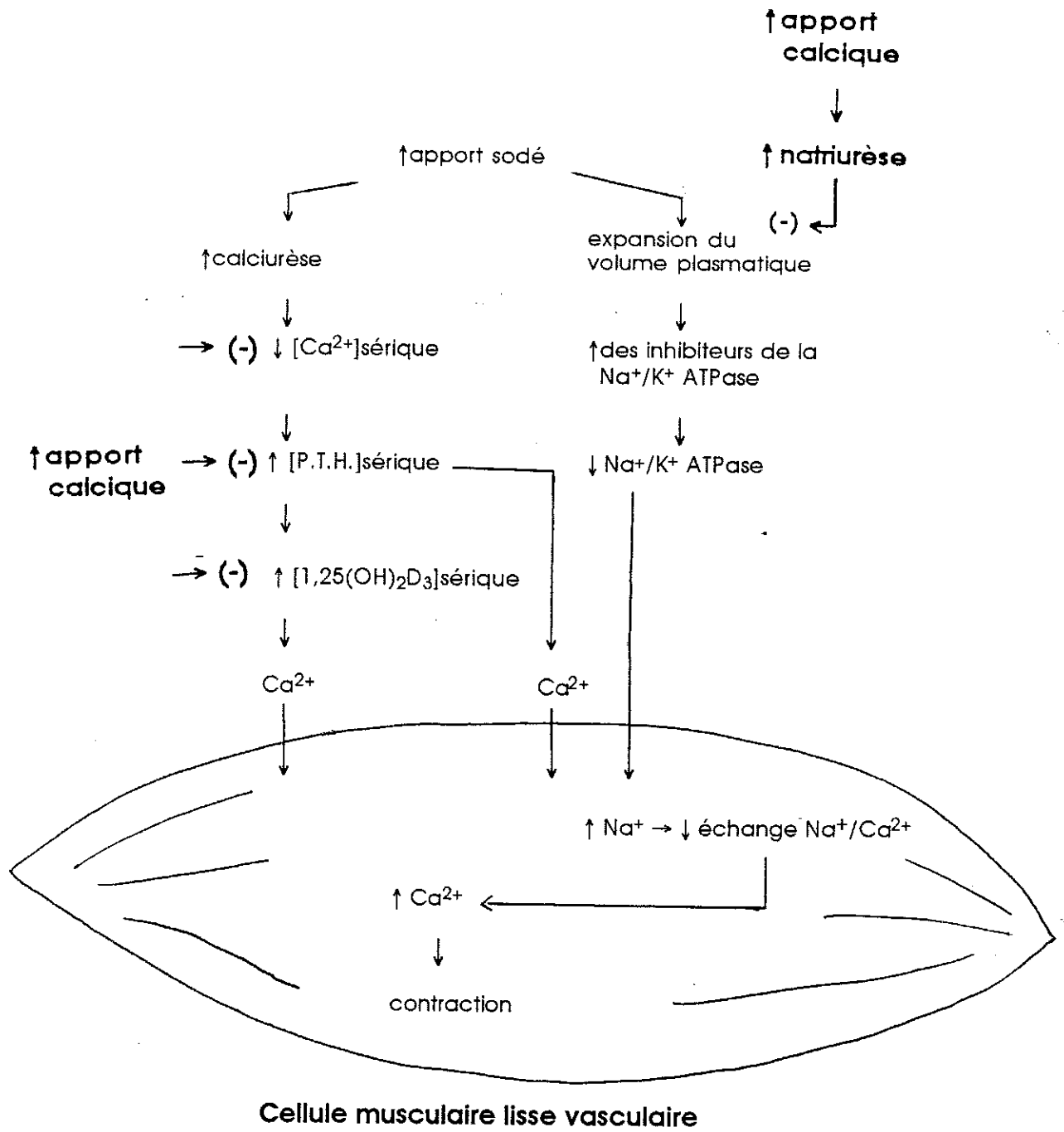


Figure 33 (d'après SOWERS J.R., 1989)
Effets du calcium alimentaire sur les changements de résistance vasculaire induits par le sel au cours de l'H.T.A. "sensible au sel".

CONCLUSION GENERALE

La majorité des études cliniques et expérimentales plaident en faveur d'une corrélation négative entre apport alimentaire en calcium et niveau de la P.A.

Plus la quantité de calcium absorbée par un individu au cours de sa vie est faible, plus sa P.A. est élevée et plus grand sera le risque d'H.T.A.

Ainsi, les hypertendus sont un groupe caractérisé par un plus faible apport calcique que les normotendus.

Par conséquent, une majoration de la consommation de calcium devrait réduire l'H.T.A. chez l'homme et l'animal ; nous avons vu que de nombreuses expériences de supplémentation calcique ont permis de vérifier cette prévision.

Bien que les recherches dans leur phase actuelle ne soient pas en mesure d'expliquer les mécanismes qui sous-tendent le rôle du calcium dans l'H.T.A., il est cependant permis de penser qu'un apport calcique élevé est bénéfique dans le traitement à long terme de certaines formes d'H.T.A. chez des sujets répondeurs ou sujets dits "sensibles au calcium".

Il faut noter que les causes de l'H.T.A. sont multiples et hétérogènes. C'est une des raisons pour lesquelles les recommandations nutritionnelles dans la thérapeutique de l'H.T.A. ne sont pas valables pour toutes les formes d'H.T.A. Ainsi, l'action antihypertensive du calcium est particulièrement nette chez des patients ayant les caractéristiques suivantes = taux de calcium ionisé et/ou total plasmatique bas, concentrations circulantes de parathormone et/ou de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ élevées, et/ou concentration plasmatique de rénine faible.

Ce profil est fréquemment retrouvé chez le sujet hypertendu "sensible au sel" et/ou à faible activité rénine plasmatique.

Par conséquent, l'effet hypotenseur d'une supplémentation calcique est retrouvé chez un pourcentage non négligeable de sujets hypertendus.

En effet, 50 % des sujets hypertendus sont "sensibles au sodium" et les personnes âgées, sujets de race noire et femmes enceintes, populations fréquemment atteintes d'H.T.A. présentent le plus souvent une H.T.A. à faible activité rénine plasmatique (FOURNIER, 1992).

Rappelons que dans les études cliniques, l'action du calcium sur la P.A. n'est observée qu'après un traitement supérieur à 8 semaines.

Cette supplémentation ne présente aucun risque ; les expériences ne rapportent en effet aucun effet indésirable chez les sujets supplémentés.

D'autre part, un apport calcique journalier suffisant pourrait jouer un rôle important dans la prévention de certains types d'H.T.A. et de l'H.T.A. gravidique.

Il reste aujourd'hui à déterminer l'apport calcique optimal pour traiter ou prévenir l'H.T.A.

Globalement, ces observations suggèrent que nous disposons maintenant d'un moyen simple de modification du mode de vie qui peut réduire la P.A. chez un pourcentage important d'hypertendus.

Peu de gens contredisent le fait que les consommations moyennes de calcium sont insuffisantes dans la plupart des pays occidentaux et en particulier chez la personne âgée, le sujet de race noire et la femme enceinte ; populations présentant justement une forte incidence de l'H.T.A.

Ainsi, en attendant d'en savoir plus sur la quantité optimale de calcium alimentaire pour prévenir l'H.T.A., il semble opportun d'encourager tous les adultes à augmenter leur apport calcique quotidien jusqu'aux apports recommandés.

Une telle majoration de la consommation de calcium a également été proposée dans la prévention de l'ostéoporose (SCHLEIFFER, 1990) et aurait donc un double intérêt.

Certains chercheurs s'intéressent actuellement à l'influence d'une supplémentation calcique sur les thérapeutiques antihypertensives.

C'est ainsi qu'une étude expérimentale a récemment démontré que l'association apparemment paradoxale, supplément calcique - inhibiteur calcique peut avoir un effet bénéfique sur la P.A. des rats spontanément hypertendus. Cette combinaison serait plus efficace pour réduire la P.A. et l'effet obtenu serait plus prévisible que lors d'une monothérapie par inhibiteur calcique (PANG, 1992).

Des recherches cliniques approfondies sont nécessaires.

En effet, d'une part les inhibiteurs calciques ont certains effets indésirables et d'autre part, le coût d'une thérapeutique médicamenteuse au long cours comme celle de l'H.T.A. est élevé.

Si les observations faites chez l'animal étaient vérifiées chez l'homme, une majoration de l'apport calcique alimentaire permettrait de réduire la posologie et par conséquent les effets secondaires des inhibiteurs calciques, ainsi que le coût du traitement antihypertenseur.

BIBLIOGRAPHIE

- * ADDISON (W.L.T.) ; CLARK (H.G.) .- Calcium and potassium chloride in the treatment of arterial hypertension .- Can. Med. Assoc. J ; 1925 ; 15 ; p. 913-915.
- * AGNERAY (J.) .- Métabolisme du glycogène .- Le Moniteur Internat ; n° 24 ; p. 23-30.
- * AIACH (M.) .- Physiologie de l'hémostase primaire et de la coagulation .- Le Moniteur Internat ; n° 20 ; p. 5-9.
- * AYACHI (S.) .- Increased dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneous hypertensive rats .- Metabolism ; 1979 ; 28 ; p. 1234-1238.
- * AZAIS (T.) ; COLLIGNON (I.) .- Exploration biochimique du métabolisme phospho-calcique .- Le Moniteur Internat ; n° 11 Mai-Juin 1989 ; p. 5-16.
- * BARJON (P.) ; BERNARD (J.J.) .- Anomalies de la balance du calcium, du phosphore et du magnésium, in : Néphrologie .- Paris : Ellipses, éditeur des préparations aux grandes écoles de médecine, 1991 .- p. 123 à 153.
- * BELIZAN (J.M.) ; PINEDA (O.) ; SAINZ (E.) ; MENENDEZ (L.A.) ; VILLAR (J.) .- Rise of blood pressure in Ca - deprived pregnant rats .- Am. J. Obstet. Gynecol, 1981 ; 141 ; p. 163-69.
- * BELIZAN (J.M.) ; VILLAR (J.) ; PINEDA (O.) ; GONZALEZ (A.E.) ; SAINZ (E.) ; GARRERA (G.) ; SIBRIAN (R.) .- Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults .- JAMA, 1983 ; 249 ; p. 1161-65.
- * BELIZAN (J.) ; VILLAR (J.) ; GONZALEZ (L.) ; CAMPODONICO (L.) ; BERGEL (E.) .- Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy .- New Engl J of Med, 1991 ; 335 ; p. 1399-405.
- * BENETOS (A.) ; DUPUIS (B.) ; JULIEN (J.) ; MALLION (J.M.) ; SAFARA (M.) .- Apport des inhibiteurs calciques dans l'H.T.A. .- Synthelabo France, publié par Excerpta Medical Communication B.V.I., 1989.
- * BERNIER(J.) ; ADRIAN (J.) ; VIDON (N.) .- les aliments dans le tube digestif .- Paris : Doin, 1988 .- 468 p.
- * BLOOMFIELD (R.L.) ; YOUNG (L.D.) ; ZUREK (G.) ; FELTS (J.H.) ; STRAW (M.K.) .- Effects of oral CaCo₃ on blood pressure in subjects with mildly elevated arterial pressure .- J. Hypertension ; 1986 ; 4 (suppl 5) ; p. S351-S354.
- * BRÜCKER (G.) ; FASSIN (D.) .- Santé publique .- Paris : Marketing (éditeur des préparations aux grandes écoles de médecine) ; 1989 .- 848 p.-

- * BUKOSKI (R.D.) ; MC. CARRON (D.A.) .- Altered aortic reactivity and lowered blood pressure associated with high Ca intake .- Am J Physiol ; 1986 ; 251 ; p. H976 - H983.
- * CATAU (G.) .- Principales thérapeutiques médicamenteuses de l'H.T.A. .- Les actualités pharmaceutiques ; 1989 (Novembre) ; n° 270 ; p. 39-47.
- * CHARRON (M.) .- L'alimentation de la femme enceinte .- Conseil thérapeutique à l'officine ; 1993 (Février) ; n° 9 ; p. 26 à 31.
- * COLLARD (C.) ; RICHARD (D.) .- Les antihypertenseurs .- Le Moniteur Internat ; n° 19 ; p. 83-93.
- * COOPER (R.S.) ; SHAMSI (N.) ; KATZ (S.) .- Intracellular calcium and sodium in hypertensive patients .- Hypertension ; 1987 ; 9 ; p. 224-9.
- * CYNOBER (L.) ; EKINDJIAN (OG.) .- Le métabolisme phospho-calcique .- Le Moniteur Internat, 1988 ; n° 5 (1° trimestre) ; p. 15-18.
- * DIPETTE (D.J.) ; GREILICH (P.E.) ; KERR (N.E.) ; GRAHAM (G.A.) ; HOLLAND (O.B.) .- Systemic and regional hemodynamic effects of dietary Calcium supplementation in mineralocorticoid H.T. - Hypertension ; 1989 ; 13 ; p. 77-82.
- * DIPETTE (D.J.) ; GREILICH (P.E.) ; NICKOLS (G.A.) ; GRAHAM (G.A.) ; GREEN (A.) ; COOPER (C.W.) ; HOLLAND (O.B.) .- Effect of dietary calcium supplementation on blood pressure and calciotropic hormones in mineralocorticoid salt hypertension .- Journal of hypertension ; 1990 ; 8, 515-20.
- * DROUET (L.) ; GUENARD (H.) ; JAMMES (Y.) ; LABADIE (P.) ; LEROY (M.) ; LEVY (B.) ; LIOT (F.) ; MARTHAN (R.) ; MARTINEAUD (JP.) ; MOLIMARD (R.) ; PAILLARD (M.) ; PLANCHE (D.) ; PREFAUD (C.) ; SEROUSSI (S.) ; SCROBOHACI (ML.) ; VARENNE (P.) .- Physiologie humaine .- Paris ; Pradel ; 1991 .- 409 p.
- * DUPIN (H.) ; CUQ (J.L.) ; MALEWIAK (MI.) ; LEYNAUD-ROUAUD (C.) ; BERTHIER (AM.) .- Alimentation et nutrition humaines .- Paris : ESF ; 1992 .- 1533 p. (1).
- * DUPIN (H.) ; ABRAHAM (J.) ; GIACHETTI (I.) .- Apports nutritionnels conseillés pour la population française .- Paris : Lavoisier ; 1992 .- 146 p. (2).
- * Film de DUPUIS (B.) .- Calcium et système cardiovasculaire .- Syntelabo France ; 1989.
- * ERNE (P.) ; BÜRGISSER (E.) ; BOLLI (P.) ; JI(B.) ; BÜHLER (F.R.) .- Free Ca concentration in platelets closely relates to blood pressure in normal and essentially hypertensive subjects .- Hypertension ; 1984 ; 6 (1) ; p. 1166-1169.
- * FOURNIER (A.) .- Hypertension artérielle .- Paris : Hermann, éditeurs des sciences et des arts ; 1992 ; 599 p.- (Science et pratique médicales).

- * FURSPAN (P.B.) ; BOHR (D.F.) .- Calcium-related abnormalities in lymphocytes from genetically hypertensive rats .- *Hypertension* ; 1986 ; 8 (suppl II) ; p. II123-II126.
- * GAIRARD (A.) ; MARTNER-HEWES ; BERTHELOT (A.) ; BERGMANN (C.) ; PERNOT (F.) ; SCHLEIFFER (R.) .- Calcium and blood pressure = experimental and clinical studies on Calcium supplementation, *in* : *Nutrition and blood pressure* .- Paris : Libbey (J) et Company Ltd ; 1987 .- p. 129-143.
- * GENNARI (C.) ; NAMI (R.) ; BIANCHINI (C.) ; PAVESE (O.) ; LUCANI (B.) ; PERRONE (AF.) .- Renal excretion of calcium in human hypertension .- *Am. J. Nephrol* ; 1986 ; 6 (suppl 1), p. 124-27.
- * GILLILAND (M.) ; ZAMADA (E.T.) ; MC. CLUNG (D.) ; TERWEE (J.) .- Natriuretic effect of calcium supplementation in hypertensive women over forty .- *Journal of the American college of Nutrition* ; 1987 ; 6 ; n° 2, p. 139-43.
- * GILLMAN (MW.) ; OLIVERIA (S.A.) ; MOORE (LL.) ; ELLISON (R.C.) .- Inverse association of dietary calcium with systolic blood pressure in young children .- *JAMA*, 1992 ; 267 ; p. 2340-2343.
- * GROBBEE (DE.) ; HOFMAN (A.) .- Effect of calcium supplementation on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension - *The Lancet*, 253 ; 1986 ; p. 703-8.
- * GUEGUEN (L.) .- La Biodisponibilité du calcium des aliments .- *Cahier de Nutrition et de Diététique*, XXV, 4, 1990.
- * GUYTON (A.C.) .- *Traité de physiologie médicale* .- Paris : Doin, 1989 .- 1105 p.
- * HAMMOND (C.) ; TRITSCH (D.) .- *Neurobiologie cellulaire* .- Paris : Doin, 1990 .- 631 p.
- * HARLAN (R.) et (L.C.) .- Blood pressure and Calcium and magnesium intake, *in* : *Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management* .- New-York : Raven press ; 1990 ; p. 229-240.
- * HATTON (D.C.) ; HUIE (P.E.) ; MUNTZEL (M.S.) ; METZ (J.A.) ; MC. CARRON (D.A.) .- Stress induced blood pressure responses in SHR : effect of dietary calcium .- *Am. J. Physiol* ; 1987 ; 252 ; p. R48-R54.
- * HERAUD (G.) ; MAILLARD (CH.) ; BILLAUX (MS.) .- *Diététique du praticien* .- Paris : ESF (expansion scientifique française), 1991 .- 342 p.
- * IDELMAN (S.) .- *Endocrinologie ; fondements physiologiques* .- Grenoble : Presse universitaire de Grenoble, 1990 .- 318 p.

- * KAGEYAMA (Y.) ; SUZUKI (H.) ; ARIMA (K.) ; SARUTA T.) .- Oral calcium treatment lowers blood pressure in renovascular hypertensive rats by suppressing the Renin-Angiotensin system .- *Hypertension*, 10, 1987 .- p.375-82.
- * KNIGHT (K.B.) ; KEITH (R.E.) .- Calcium supplementation on normotensive and hypertensive pregnant women .- *Am. J. Clin. Nutr*, 1992, 55 .- p. 001-005.
- * LANDRY (Y.) ; GIES (JP.) .- Pharmacologie moléculaire .- Nantes : Medsi, Mc Graw Hill, 1990 .- 617 p.
- * LAU (K.) ; CHEN (S.) ; EBY (B.) .- Evidence for the role of PO₄ deficiency in antihypertensive action of high-calcium diet .- *Am. J. Physiol*, 1984 ; 246 ; p. H324-H331.
- * LEWANCZUK (R.Z.) ; CHEN (A.) ; PANG (P.K.T.) .- The effects of dietary calcium on blood pressure in spontaneously hypertensive rats may be mediated by parathyroid hypertensive factor .- *Am. J. Hypertens*, 1990, 3 ; p. 349-53.
- * LIBERSA (C.) ; CARON (J.) .- Médicaments en pathologie cardiovasculaire .- Paris : Masson, 1992 .- 520 p.
- * LYLE (R.M.) ; MELBY (C.L.) ; HYNER (G.) .- Blood pressure and metabolic effects of Calcium supplementation in normotensive white and black men .- *JAMA*, 1987, 257 ; P. 1772-76.
- * MASSE (P.) .- La Nutrition : l'alliée de la médecine moderne .- Montréal : Gaetan Morin, 1987 .- 527 p.
- * MC. CARRON (D.A.) ; PINGREE (P.A.) ; RUBIN (R.I.) ; GAUCHER (S.M.) ; MOLITCH (M.) ; KRUTZIK (S.) .- Enhanced parathyroid fonction in essential hypertension = a homeostatic response to a urinary calcium leak .- *Hypertension*, 1980, 2 ; p. 162-8.
- * MC. CARRON (D.A.) ; RANKIN (L.I.) ; BENETT (W.M.) ; KRUTZIK (S.) ; MAC. CLUNG (M.R.) ; LUFT (F.C.) .- Urinary calcium excretion at extremes of sodium intake in normal men .- *Am. J. Nephrol*, 1981, 1 ; p. 84-90.
- * MC. CARRON (D.A.) ; MORRIS (C.D.) ; COLE (C.) .- Dietary Calcium in human hypertension .- *Science*, 1982, 217 ; p. 267-269 (1).
- * MC. CARRON (D.A.) .- Low serum concentration of ionized calcium in patients with hypertension .- *New Engl J. Med*, 1982, 387 ; p. 226-228 (2).
- * MC. CARRON (D.A.) ; MORRIS (C.D.) ; HENRY (H.J.) ; STANTON (J.L.) .- Blood pressure and nutrient intake in the USA .- *Science*, 1984, 224 ; p. 1392-98.

- * MC. CARRON (D.) ; MORRIS (C.D.) .- Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension .- *Annals of Internal Med*, 1985, 103 ; p. 825-31 (1).
- * MC. CARRON (D.A.) ; LUCAS (P.A.) ; SHNEIDMAN (R.J.) ; LACOUR (B.) ; DRUEKE (T.) .- Blood pressure development of the spontaneously hypertensive rat after concurrent manipulations of dietary Ca²⁺ and Na⁺ . *J. Clin. Invest*, 1985, 76 ; p. 1147-54 (2).
- * MC. CARRON (D.A.) ; MORRIS (C.D.) .- Epidemiological evidence associating dietary Calcium and Calcium metabolism with blood pressure .- *Am. J. Nephrol*, 1986, 6 (supl 1) ; p. 3-9.
- * MC. CARRON (D.A.) ; MORRIS (C.D.) ; BUKOSKI (R.) .- The Calcium paradox of essential hypertension .- *Am. J. Med*, 1987, 82 (suppl 1B) ; p. 27-33.
- * MC. CARRON (D.A.) .- Calcium metabolism and hypertension .- *Kidney-Int* ; 1989, 35 ; p.-717-36.
- * MESSERLI (F.H.) .- Essential hypertension in the elderly .- *Lancet* ; 1983, 2 ; p. 983-6.
- * MEYER (P.) .- *Physiologie humaine* .- Paris : Flammarion, 1983 ; 1407 p.
- * MORRIS (C.) ; VINCENZI (F.) ; MC. CARRON (D.A.) .- Ca²⁺ATPase activity in human Hypertension .- *Kidney Int* ; 1985, 27 ; p. 196 (abstract).
- * MORRIS (D.) ; KARANJA (N.) ; MC. CARRON (D.) .- The epidemiology of dietary calcium and HTA, *in* : *Nutrition and blood pressure* .- Paris : Libley (J) et company Ltd ; 1987 ; 170 p.
- * MUNNICH (A.) ; OGIER (H.) ; SAUDUBRAY (JM.) .- *Les vitamines : aspect métabolique, génétique, nutritionnel et thérapeutique* .- Paris : Masson ; 1986 ; 428 p.
- * O'CONNOR (L.R.) ; WHEELER (W.S.) ; BETHUNE (J.E.) .- Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man ; *New Engl J. Med*, 1977, 297 ; p. 901-3.
- * OSHIMA (T.) ; MATSUURA (H.) ; KIDO (K.) ; MATSUMOTO (K.) ; FUJII (H.) ; MASAOKA (S.) .- Intralymphocytic sodium and free calcium and plasma renin in essential hypertension .- *Hypertension*, 12, 1988 ; p. 26-31.
- * OSHIMA (T.) ; YOUNG (E.W.) ; BUKOSKI (R.D.) ; MC. CARRON (D.A.) .- Abnormal Calcium handling by platelets of SHR .- *Hypertension*, 1990, 15 ; p. 606-11.
- * PAILLARD (M.) .- *Néphrologie ; physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques* .- Paris : Hermann, 1992 .- 305 p (Science et pratique médicales).

- * PANG (P.K.T.) ; BENISHIN (C.G.) ; LEWANCZUK (R.Z.) .- Combined effect of dietary calcium and calcium antagonists on blood pressure reduction in spontaneously hypertensive rats .- *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1992, 19 ; p. 442-6.
- * PELLET (M.V.) .- *Le milieu intérieur, 2° partie : le rein* .- Villeurbanne : Simep, 1977 .- 300 p.
- * PEULER (J.D.) ; MORGAN (D.A.) ; MARK (A.L.) .- High calcium diet reduces blood pressure in Dahl Salt - sensitive rats by neural mechanisms .- *Hypertension*, 1987, 9 (suppl III) ; p. 159-65.
- * PORSTI (I.) ; ARVOLA (P.) ; WUORELA (H.) ; VAPAATALO (H.) .- High calcium diet augments vascular potassium relaxation in hypertensive rats .- *Hypertension*, 1992, 19 ; p. 85-92.
- * RAOUL (Y.) ; GAIRARD (A.) . *Abrégé d'anatomie et de physiologie humaines (tome 2)* .- Paris : Masson ; 1983 .- 335 p.
- * RENAUD (S.) ; ATTIE (MC.) .- *La composition des aliments* .- Inserm unité 63 Nutrition et physiopathologie vasculaire ; 69500 Bron France, 1986.
- * REPKE (J.T.) ; VILLAR (J.) ; ANDERSON (C.) ; PAREJA (G.) ; DUBIN (N.) ; BELIZAN (JM.) .- Biochemical changes associated with blood pressure reduction induced by calcium supplementation during pregnancy .- *Am. J. Obstetr. Gynecol* ; 1989 ; 160 ; p. 684-90.
- * RESNICK (LM.) ; SOSA (E.) ; CORBETT (M.) ; GERTNER (J.) ; LARAGH (JH.) .- Increased dietary calcium lowers blood pressure in DOCA/NA⁺ but not in Renin-dependent experimental hypertension .- *Clin Res* ; 1986 ; 34(2) ; 720A (abstract).
- * RESNICK (L.M.) .- Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension .- *Am. J. Med*, 1987, 82 (suppl 1B), p. 16-26.
- * RESNICK (L.M.) .- The role of dietary calcium and magnesium in the therapy of hypertension, *in* : *Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management* .- New York : Raven press, 1990 ; p. 2037-56 (1).
- * RESNICK (L.M.) .- The effects of sodium and calcium in clinical hypertension : mediating role of vitamin D metabolism, *in* : *The biology and medicine of signal transduction* .- New York : Raven press, 1990 (2).
- * ROUX (G.) ; NAVARRO (Ch.) .- *La pression artérielle et sa régulation* .- *Le Moniteur Internat*, n° 19 ; p. 29-33.
- * SAITO (K.) ; SANO (H.) ; FURUTA (Y.) ; FUKUZAKI (H.) .- Effect of oral calcium on blood pressure response in salt-loaded borderline hypertensive patients .- *Hypertension* ; 1989 ; 13 ; p. 219-26.

- * SCHEDL (H.) ; MILLER (D.) ; PAPE (J.) ; HORST (R.) .- Vitamin D metabolism and intestinal calcium transport are abnormal in the SHR .- Clinical Research ; 1983 ; 31 (2) ; p. 488A (abstract).
- * SCHLEIFFER (R.) .- Place du calcium alimentaire dans le traitement de l'H.T.A. .- Cahier de nutrition et de diététique ; 1990 ; XXV ; 6 ; p. 397-401.
- * SHEIKH (M.S.) ; SANTA.ANA (C.A.) ; NICAR (M.J.) ; SCHILLER (L.R.) ; FORDTRAN (J.S.) .- Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts .- The New Engl J. Med ; 1987 ; 317 ; p. 532-536.
- * SHIFFMAN (F.H.) ; BOSE (R.) .- A role of calcium in altered sodium ion transport of hypertensives ? .- Life Sciences ; 1988 ; 42 ; p. 1573-1581.
- * SOWERS (J.R.) ; ZEMEL (M.B.) ; STANDLEY (P.R.) ; ZEMEL (P.C.) .- Calcium and hypertension .- J. Lab. Clin. Med. ; 1989 ; 114 ; p. 338-48.
- * SOWERS (J.R.) ; ZEMEL (M.B.) ; ZEMEL (P.C.) ; STANDLEY (P.R.) .- Calcium metabolism and dietary calcium in salt sensitive hypertension .- Am. J. Hypert ; 1991 ; 4 ; p. 557-63.
- * STERN (N.) ; LEE (D.B.N.) ; SILIS (V.) ; BECK (F.W.J.) ; DEFTOS (L.) ; MANOLAGAS (S.C.) ; SOWERS (J.R.) .- Effects of high calcium intake on blood pressure and calcium metabolism in young SHR .- Hypertension ; 1984 ; 6 ; p. 639-646.
- * STERN (N.) ; GOLUB (M.) ; NYBY (M.) ; BERGER (M.) ; EGGENA (P.) ; LEE (D.B.N.) ; TUCK (M.L.) ; BRICKMAN (A.S.) .- Effect of high calcium intake on pressor responsivity in hypertensive rats .- Am. J. Physiol ; 1987 ; 252 ; p. H1112-H1119.
- * STRAZZULLO (P.) ; SIANI (A.) ; GUGLIELMI (S.) ; DI CARLO (A.) ; GALLETI (F.) ; CIRILLO (M.) ; MANCINI (M.) .- Controlled trial of long term oral calcium supplementation in essential H.T.A. .- Hypertension ; 1986 ; 8 ; p. 1084-88.
- * TABUCCHI (Y.) ; OGIHARA (T.) ; HASHIZUME (K.) ; SAITO (H.) ; KUMAHARA (Y.) .- Hypotensive effect of long-term oral calcium supplementation in elderly patients with essential hypertension .- J. Clin. Hypertension ; 1986 ; 3 ; p. 254-62.
- * THOULON-PAGE (C.H.) .- Diététique : Régimes quotidiens des bien-portants .- Paris : SIMEP ; 1989 ; 128 p (1).
- * THOULON-PAGE (C.H.) .- Diététique : Nutriments, aliments et technologie alimentaire .- Paris : SIMEP ; 1989 ; 105 p (2).
- * THOULON-PAGE (C.H.) ; THOULON (J.M.) .- Diététique : diététique de la femme enceinte .- Paris : SIMEP ; 1991 ; 111 p.
- * VALDIGUIE (P.) .- Biochimie clinique .- Paris : Lavoisier ; 1993 ; 391 p. (collection biologie médicale).

- * VERMEIL (G.) ; DARTOIS (A.M.) ; DU FRAYSSEIX (M.) .- L'alimentation de l'enfant de sa naissance à 3 ans .- Paris : Doin ; 1983 ; 175 p.
- * VINCENZI (F.F.) ; MORRIS (C.D.) ; KINSEL (L.B.) ; KENNY (M.) ; MC CARRON (D.A.) .- Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects .- Hypertension ; 1986 ; 8 ; p. 1058-66.
- * WRIGHT (G.L.) ; RANKIN (G.O.) .- Concentrations of ionic and total calcium in plasma of four models of hypertension .- Am. J. Physiol ; 1982 ; 243 ; p. H365-H370.
- * WUORELA (H.) .- The effect of high calcium intake on intracellular free $[Ca^{2+}]$ and $[Na^{+}] - H^{+}$ exchange in Doc-NaCl-HT rats ; Pharmacol Toxicol ; 1992 (nov.) ; 71(5) ; p. 376-82 (1).
- * WUORELA (H.) ; PORSTI (I.) ; ARVOLA (P.) ; MAKYNEN (H.) ; VAPAATALO (H.) .- Three levels of dietary calcium - effects on blood pressure and electrolyte balance in SHR .- Naunym-Schmiedebergs-Arch- Pharmacol ; 1992 (nov.) ; 346(5) ; p. 542-9 (2).
- * YOUNG (E.W.) ; HSU (C.H.) ; PATEL (S.) ; SIMPSON (R.U.) ; KOMANICKY (P.) .- Metabolic degradation and synthesis of calcitriol in SHR .- Am. J. Physiol ; 1987 ; 252 ; p. E778-E782.
- * ZEMEL (M.B.) ; SOWERS (J.R.) .- Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly .- Am. J. Cardiol ; 1988 ; 61 ; p. 7H-12H (1).
- * ZEMEL (M.B.) ; GUALDONI (S.M.) ; SOWERS (J.R.) .- Reduction in total and extracellular water associated with calcium - induced natriuresis and the antihypertensive effect of calcium in blacks .- Am. J. Hyper T ; 1988 ; 1 ; p. 70-2 (2).
- * ZEMEL (M.B.) ; SOWERS (J.R.) .- Calcium regulatory hormones in hypertension, in : Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management .- New York : Raven press ; 1990 ; p. 885-898.
- * ZIDEK (W.) ; HECKMANN (U.) ; LOSSE (H.) ; VETTER (H.) .- Intracellular free Ca^{2+} and Na^{+} in primary hypertension in arterial smooth muscle and in red blood cells .- Am. J. Nephrol ; 1986 ; 6 (suppl. 1) ; p. 51-3.
- * ZUSPAN (F.P.) .- Abnormal placentation in hypertensive disorders of pregnancy, in : Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management .- New York : Raven press ; 1990 ; p. 1779-87.

TABLE DES MATIERES

PLAN	6
INTRODUCTION	10
PARTIE I : GENERALITES : Calcium alimentaire et calcium dans l'organisme	12
INTRODUCTION	13
1 - REPARTITION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME	14
2 - LE CALCIUM ALIMENTAIRE = apports recommandés et sources alimentaires	15
2.1 - Apports calciques recommandés.....	16
2.2 - Les sources alimentaires de calcium	19
2.3 - Les équivalences calciques alimentaires	21
3 - ABSORPTION INTESTINALE ET ELIMINATION DU CALCIUM	22
3.1 - Absorption intestinale du calcium.....	23
3.1.1 - Mécanisme de l'absorption intestinale du calcium	23
3.1.2 - Hormones régulant l'absorption intestinale du calcium	24
3.1.3 - Facteurs alimentaires influençant l'absorption entérale du calcium.....	24
3.1.4 - Variation de l'absorption intestinale nette du calcium en fonction de l'apport calcique alimentaire	26
Conclusion.....	27
3.2 - Elimination du calcium	28
3.2.1 - Elimination fécale du calcium.....	28
3.2.2 - Elimination rénale du calcium	28
a - Mécanisme de l'excrétion rénale du calcium.....	28
b - Principales hormones régulant la réabsorption rénale du calcium	29
c - Influence des apports alimentaires en calcium et sodium sur la calciurie	29

4 - REGULATION DE LA CALCEMIE	30
4.1 - La parathormone	32
4.1.1 - Action biologique de la parathormone.....	32
4.1.2 - Régulation de la sécrétion parathyroïdienne.....	34
4.2 - La vitamine D active ou 1,25(OH) ₂ D ₃	36
4.2.1 - Synthèse du 1,25(OH) ₂ D ₃ ou vitamine D active.....	36
4.2.2 - Action biologique du 1,25(OH) ₂ D ₃ sur le métabolisme phospho-calcique	38
4.2.3 - Régulation de la production du 1,25(OH) ₂ D ₃	39
4.3 - La calcitonine.....	41
4.3.1 - Action biologique de la calcitonine.....	41
4.3.2 - Régulation de la sécrétion de la calcitonine.....	42
4.4 - Adaptation de l'organisme à des apports alimentaires en calcium variables	43
5 - MECANISMES DE CONTROLE DES MOUVEMENTS DU CALCIUM AU NIVEAU CELLULAIRE	44
5.1 - Mécanismes de majoration de la concentration du calcium libre cytosolique	46
5.1.1 - Les canaux calciques.....	46
5.1.2 - Les inositols lipides ou phosphatidyl-inositols	47
5.2 - Devenir du calcium cytosolique lors de la vague calcique	48
5.3 - Extrusion et recaptage du calcium cytosolique après la vague calcique = mécanismes régulateurs de la concentration cytosolique du calcium ionisé	48
5.3.1 - Les pompes à calcium ou Ca ²⁺ ATPases.....	48
5.3.2 - L'échangeur sodium-calcium.....	49
5.3.3 - Autres modes de régulation de la concentration en calcium libre du cytosol.....	49
6 - ROLES DU CALCIUM DANS L'ORGANISME	50
6.1 - Calcium et contraction musculaire	51

PARTIE II : Influence d'une supplémentation calcique sur la P.A. de l'homme et de l'animal	52
INTRODUCTION	53
1 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'ANIMAL NORMOTENDU ET HYPERTENDU	55
1.1 - Effet d'une supplémentation calcique sur le développement de l'H.T.A. chez des rats spontanément hypertendus	56
1.2 - Supplémentation calcique au cours de l'H.T.A. expérimentale à faible activité rénine plasmatique	57
1.2.1 - Supplémentation calcique chez des rats hypertendus sensibles au sel	57
1.2.2 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. minéralocorticoïde	58
1.3 - Supplémentation calcique chez des rats atteints d'H.T.A. rénovasculaire ou H.T.A. dépendante de la rénine	59
1° expérimentation	59
2° expérimentation	59
CONCLUSION	61
2 - SUPPLEMENTATION CALCIQUE CHEZ L'HOMME NORMOTENDU ET HYPERTENDU	62
2.1 - Supplémentation calcique chez le sujet normotendu	62
2.1.1 - 1° expérience	62
2.1.2 - 2° expérience	66
2.2 - Supplémentation calcique chez l'adulte hypertendu	66
2.2.1 - 1° expérience	66
2.2.2 - 2° expérience	70
2.2.3 - 3° expérience	75
2.2.4 - 4° expérience	78
2.2.5 - 5° expérience	81
2.3 - Supplémentation calcique chez la personne âgée hypertendue	82
2.4 - Supplémentation calcique chez la femme enceinte	83
2.4.1 - 1° expérience	83
2.4.2 - 2° expérience	85
CONCLUSION	86

PARTIE III : Mécanismes théoriques de l'effet hypotenseur du calcium alimentaire	88
1 - EFFET HYPOTENSEUR D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE PAR MODIFICATION DU METABOLISME CALCIQUE	91
1.1 - Concentrations sériques et Intracellulaires en calcium chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ces paramètres sur la P.A.	92
1.1.1 - Régularisation de la concentration sérique en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_s$) par une supplémentation calcique	92
1.1.2 - Régularisation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé ($[Ca^{2+}]_c$) par une supplémentation calcique	93
1.2 - Concentration plasmatique de la parathormone chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.	96
1.3 - Concentration plasmatique du $1,25(OH)2D3$ avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.	98
1.4 - Concentration sérique de la calcitonine chez l'hypertendu avant et après une supplémentation calcique - Influence de ce paramètre sur la P.A.	101
CONCLUSION	101
2 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE SUR LE VOLUME PLASMATIQUE = EFFET HYPOTENSEUR PAR MAJORATION DE LA NATRIURESE	102
3 - INFLUENCE D'UNE SUPPLEMENTATION CALCIQUE SUR LE METABOLISME DES PHOSPHATES = EFFET HYPOTENSEUR DU CALCIUM ALIMENTAIRE PAR REDUCTION DE LA PHOSPHATEMIE	109
4 - INFLUENCE DU CALCIUM ALIMENTAIRE SUR LE MUSCLE LISSE VASCULAIRE = EFFET HYPOTENSEUR PAR EFFET STABILISATEUR DE MEMBRANE	112
5 - INFLUENCE DE L'APPORT CALCIQUE ALIMENTAIRE SUR LA SECRETION D'UNE SUBSTANCE PRESSIVE, LE P.H.F. = EFFET HYPOTENSEUR PAR INHIBITION DE LA SECRETION DU P.H.F.	114

6 - AUTRES MECANISMES DE L'EFFET HYPOTENSEUR DU CALCIUM ALIMENTAIRE	117
6.1 - Modification de l'activité du système nerveux sympathique	117
6.2 - Modification de la viscosité sanguine.....	117
6.3 - Modification du métabolisme des prostaglandines	117
CONCLUSION	118
CONCLUSION GENERALE	120
BIBLIOGRAPHIE	122
TABLE DES MATIERES	130

RESUME

Ce travail a pour but la mise en évidence de l'effet hypotenseur et antihypertenseur du calcium alimentaire.

* La première partie comprend des généralités concernant le calcium alimentaire et le calcium dans l'organisme.

* La seconde partie rapporte les résultats d'expériences de supplémentation calcique réalisées chez l'animal et l'homme normotendus et hypertendus.

* La troisième et dernière partie essaie d'élucider le ou les mécanismes responsables de l'action du calcium alimentaire sur la pression artérielle.

MOTS CLEFS

- Calcium alimentaire.
- Hypertension.
- Pression artérielle.
- Supplémentation calcique.